

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1970

N° 7

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Gabriel GALLARD

Externe des Hôpitaux

né le 24 Octobre 1940 à SAINT-FLORENT-LE-VIEIL (Maine-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le 17 juin 1970

La maladie des épiphyses ponctuées

A propos d'une observation personnelle

Président : Monsieur le Professeur DELAITRE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545910_0020

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1970

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Gabriel GALLARD

Externe des Hôpitaux

né le 24 Octobre 1940 à SAINT-FLORENT-LE-VIEIL (Maine-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le

La maladie des epiphyses ponctuées

A propos d'une observation personnelle

Président : Monsieur le Professeur DELAITRE



FACULTE MIXTE
DE MEDECINE ET DE PHARMACIE d'ANGERS

Doyen Honoraire ,: Professeur ROUCHY
Professeur Honoraires : MM. DAVID, ROUSSEAU, AMSLER

Le Président du Conseil Transitoire :
Mr J.C. RENIER

L'Assesseur :
Mr H. GERMAIN

I - PROFESSEURS

a) Professeurs Titulaires

MM. COTTIN	Chimie Générale
DELAITRE	Clinique Médicale Infantile
DESJOBERT	Pharmacie Chimique et Toxicologie
FRESSINAUD	Clinique Médicale B
GERMAIN	Botanique et Cryptogamie
GOYER	Clinique Chirurgicale B
GUERIN	Biophysique Médicale
GUNTZ	Anatomie
HERISSET	Matière Médicale
HERMANN	Clinique Ophtalmologique
JOLIVET	Chimie Analytique
LAFARGUE	Pharmacie Galénique
MARTIN	Pathologie chirurgicale
MENARD	Hygiène et Médecine Sociale
NAULLEAU	Clinique Chirurgicale A
OURY	Clinique Pneumo-Phtisiologique
PERREAU	Clinique Médicale A
RENIER	Clinique Rhumatologique
ROUCHY	Clinique Obstétricale et Gynécologique
SIMARD	Anatomie Pathologique

b) Professeur titulaire à titre Personnel

HOCQUET

Parasitologie

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	PARSY	O.R.L.
	PERTUS	Urologie
	ROGNON	Chirurgie Générale

III - AGREGES

MM.	GODLEWSKI	Neurologie et Psychiatrie
	TESTARD	Pédiatrie
	THUAU	Pathologie Médicale

IV - MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	ALLAIN	Pharmacologie
	AUGEREAU	Pharmacodynamie
	BAILLY	Physique
	BONNIOT	Clinique Médicale B
	CAVELLAT	Anesthésie-Réanimation
Mme	CAVELLAT	Anesthésie-Réanimation
MM.	CARON	Electroradiologie
	COULLAUD	Physiologie
	EMILE	Neurologie
	FRESNEAU	Médecine Générale et Thérapeutique
	GIRAULT	Biochimie Médicale
	GROSIEUX	Clinique Gynécologie et Obstétricale
	HUREZ	Immunologie - Hématologie
	HUYGHUES-DESPOINTES	Biochimie Médicale
	JOUBAUD	Médecine Générale et Expérimentale
	LARGET-PIET	Pédiatrie génétique
	PILLET	Anatomie
	PILLOT	Bactériologie
	PLANE	Chirurgie Générale
Mlle	PRELOT	Zoologie
Mlle	QUERO	Microbiologie
Mme	SCHNITZLER	Dermatologie-Vénéréologie
M.	TADEI	Thérapeutique

Secrétaire de la Faculté Mr R. MAILLEU

Conservateur de la Bibliothèque de l'Université Mme GALKOWSKI

Par délibération en date du 28 Janvier 1966, la
Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres
à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
ni improbation.

A MES PARENTS ,

A MES BEAUX-PARENTS ,

A MA FEMME ,

A MES ENFANTS ,

A MES FRERES ET SOEURS ,

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS .

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur R. DELAITRE
Professeur de Clinique Médicale Infantile
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'ex-
pression de notre profonde gratitude
pour toutes les connaissances qu'il
nous a transmises.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur R. ROUCHY

Doyen Honoraire de la Faculté de Médecine et de Pharmacie d'ANGERS

Professeur de Clinique Obstétricale et Gynécologique

Gynécologue - accoucheur des Hôpitaux

Officier de la Légion d'Honneur

Il nous a inspiré le sujet de cette
thèse.

Nous lui exprimons ici notre respectueuse
reconnaissance pour sa bienveillante
attention et l'enseignement qu'il nous a
prodigué

A Monsieur le Professeur Agrégé R. TESTARD
Agrégé de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux.

Qui nous fait l'honneur d'être notre
juge.

Qu'il veuille bien trouver ici l'ex-
pression de notre respect et de notre
reconnaissance pour son enseignement.

A Monsieur le Professeur L. LARGET-PIET
Maître de Conférences Agrégé de
Génétique Médicale
Médecin des Hôpitaux

Qui nous fait l'honneur d'être notre
juge.

Il nous a beaucoup aidé dans ce tra-
vail.

Il nous a éveillé à cette jeune science
qu'est la génétique.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expres-
sion de notre profonde gratitude.

A Madame le Docteur C. CARON - POITREAU
Assistance-Chef de Clinique d'Electro-Radiologie

A Madame le Docteur N. LEROUX-CLENET

A Monsieur le Docteur J.P. LEROUX

A Monsieur le Docteur C. POLET

Attachés de Pédiatrie

Avec toute notre reconnaissance pour
la bienveillance et la sympathie avec
lesquelles ils nous ont guidé dans
l'élaboration de ce travail.

A TOUS NOS MAITRES
de la FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE d'ANGERS
et du CENTRE HOSPITALIER et UNIVERSITAIRE

Notre reconnaissance.

P L A N

.....

	<u>pages</u>
INTRODUCTION	1 et 2
HISTORIQUE	3 à 5
OBSERVATION PERSONNELLE	6 à 21
ETUDE ANALYTIQUE DES 187 OBSERVATIONS RECUEILLIES DANS LA LITTERATURE	22 à 23
REVUE GENERALE DE LA MALADIE	34 à 95
· Généralités	35 à 37
Etude Clinique	38 à 48
· Examen Radiologique	49 à 54
Les autres examens complémentaires ..	55 à 60
· Formes cliniques	61 à 62
Evolution	63 à 74
Diagnostic différentiel	75 à 79
Etude Anatomo-Pathologique	80 à 83
Etude Pathogénique	84 à 85
· Etude Etiologique	86 à 95
CONCLUSIONS	96 à 99
BIBLIOGRAPHIE	100 à 122

INTRODUCTION

A propos d'un cas de maladie des *épiphyses ponctuées* observé chez un nouveau-né dans le Service de notre Maître le Professeur ROUCHY, il nous a été suggéré de faire une revue complète de la littérature afin de dégager les caractères généraux de cette maladie.

Il s'agit, certes, d'une maladie rare, puisque depuis la première observation établie au début du siècle, moins de 200 cas sont connus dont une trentaine en France.

Mais cette affection paraît maintenant bien cernée, caractérisée par des dépôts de calcifications punctiformes au niveau des os d'ossification enchondrale, stigmate indispensable auquel s'associent de façon variable une chondrodystrophie et des malformations au premier rang desquelles se situent cardiopathie, cataracte, troubles articulaires et cutanés.

Par contre, si l'entité radio clinique de cette maladie lui donne une autonomie certaine, il est encore difficile de prendre parti dans la discussion étiopathogénique car, si son caractère héréditaire récessif paraît hautement probable, l'hypothèse d'une embryopathie ne peut être écartée formellement.

HISTORIQUE

L'observation princeps revient à CONRADI (37) qui découvrit en 1914 chez un nouveau-né " d'aspect achondroplasique " avec cataracte congénitale bilatérale, hyperkératose et nez en selle, des calcifications épiphysaires multiples. Mais il en fait alors une " forme abortive d'achondroplasie ".

En 1931, HUNERMANN (79) propose le terme de "chondrodystrophie calcifiante congénitale " mais n'individualise pas encore la maladie.

JEUNE (84) en 1953, à l'occasion d'une revue générale deq 40 cas déjà publiés, rapporte la première observation française et propose le terme de " .. Maladie congénitale des épiphyses pointillées soulignant ainsi le symptôme majeur de la maladie que l'on retrouve dans tous les cas avec ou sans dystrophie osseuse.

Depuis cette date, de nombreux autres cas ont été colligés et donné lieu à de nouvelles revues générales :

- en 1961 : JOSEPHSON et ORIATTI (87) 90 cas
- en 1961 également SOREL et ses collaborateurs (163) 96 cas
- en 1963 : FRITSCH et MANZKE (63) 90 cas
- en 1964 : SAUGIER (153) dans sa thèse présente l'étude la plus complète à cette date en réunissant 137 cas mondiaux auxquels il ajoute 5 observations personnelles.

Enfin en 1968, DAMMAN (43) rapporte une observation personnelle et à cette occasion 21 nouveaux cas publiés depuis 1964.

Actuellement, nous avons pu colliger 187 cas dans la littérature dont nous présenterons l'analyse détaillée et auxquels nous ajouterons une observation personnelle ce qui porte à 188 le nombre total des cas qui nous sont connus.

Le caractère primitif ou secondaire des calcifications par rapport à la chondrodystrophie reste toujours un élément de discussion. Et les appellations variées de " Stippled épiphyses " , " chondrodystrophie calcifiante congénitale " , " maladie des épiphyses ponctuées " , " maladie congénitale des épiphyses pointillées " , " dysplasia épiphysialis punctata " , se retrouvent encore dans les publications les plus récentes et soulignent bien cette imprécision pathogénique. Toutefois le terme de " *Maladie des Epiphyses pointillées ou ponctuées* " (*M E P*) qui a l'avantage de ne pas préjuger la pathogénie de l'affection tend à s'imposer en particulier chez les auteurs français.

Actuellement encore plusieurs questions essentielles justifient l'intérêt porté à cette maladie congénitale :

- .. quelle en est l'étiopathogénie
- .. quel est son devenir lointain, et quelle parenté peut rapprocher, comme l'ont fait JOSEPHON et SILVERMAN (162) " la *Maladie des Epiphyses Ponctuées* " au stade des séquelles, de la "dysplasie polyépiphysaire" ? ...

OBSERVATION PERSONNELLE

Franck D. ... est né le 28 Août 1969 dans le Service de Clinique
obstétricale et Gynécologique (ROUCHY).

I/ ANTECEDENTS FAMILIAUX

Ils sont résumés dans l'arbre généalogique présenté ci-
après.

Chez le père on note un nez petit avec déviation de la
cloison vers la droite, une ensellure nasale modérée, des orifices
narinaux dont les ouvertures sont inféro-externes et dont le droit
est plus petit que le gauche.

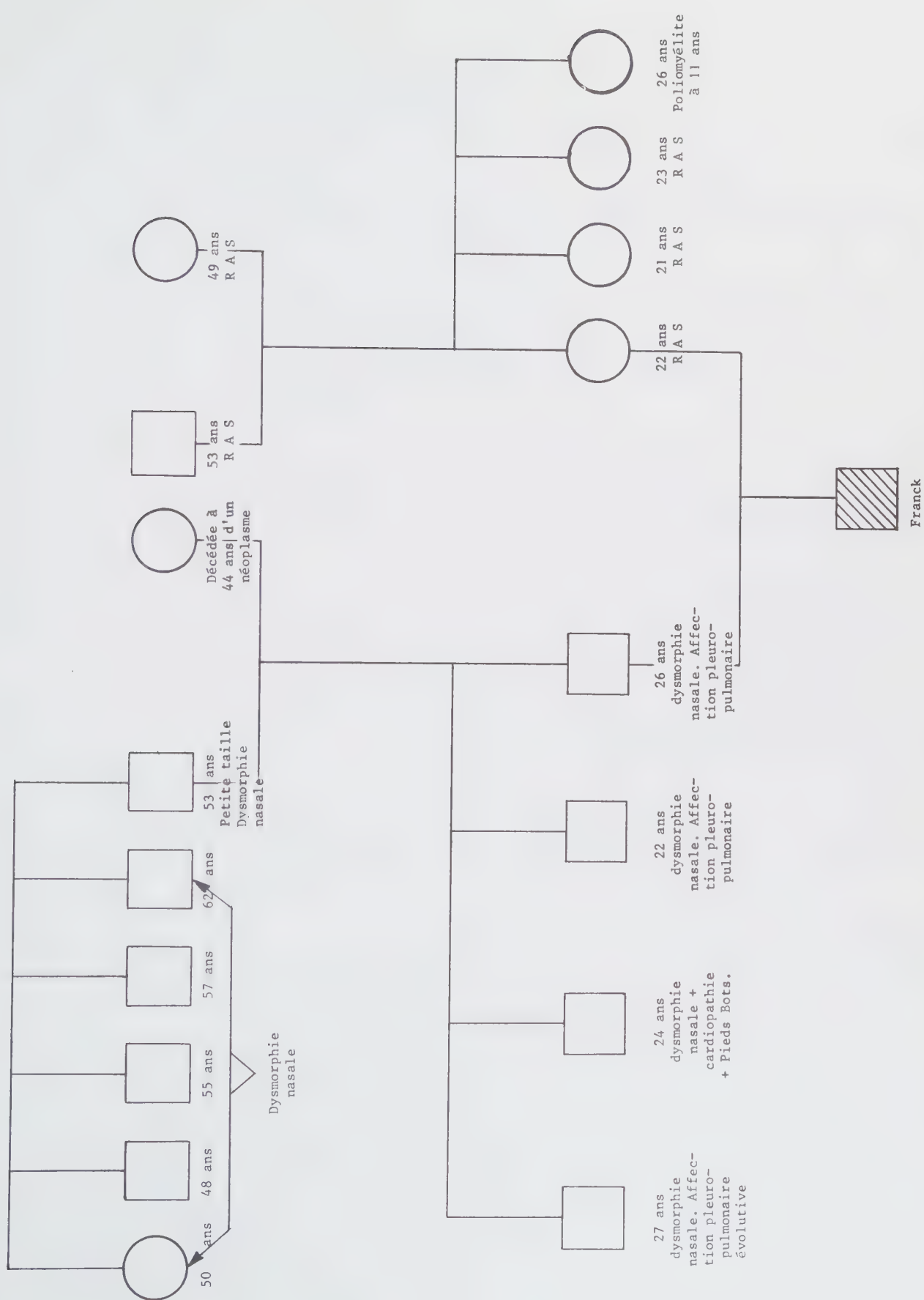
Cette dysmorphie nasale est retrouvée chez les trois
oncles, le grand-père paternel, les grands oncles paternels et de façon
très modérée chez quatre cousins du petit malade.

Par ailleurs, on note des pieds bots et une cardiopathie
chez un des oncles paternels.

On retrouve également la notion d'affections pleuro-pul-
monaires assez sévères (pleurésies de nature mal définie) chez le père
et deux oncles paternels.

Soulignons enfin l'absence de toute autre pathologie
familiale connue en particulier thyroïdienne et de consanguinité.

ARBRE GENEALOGIQUE



II/ ANTECEDENTS PERSONNELS

A) GROSSESSE

.....

- la mère est une primigeste, primipare (D R : du 10 Novembre 1968 - T.P. : 24 Août 1969)
- hospitalisée au terme de deux mois et demi pour vomissements incoercibles avec amaigrissement considérable de 8 kilos en 1 mois. Ces vomissements avaient débuté au terme de 1 mois et 1 semaine.
- Elle reçoit alors :
 - ... Largactil suppositoires à 100 mgr : 2 par jour pendant 6 jours
 - puis Largactil à 25 mgr comprimés : 2 par jour pendant 5 jours
 - ... Gardéнал injectable à 0,20 : 1 injection intramusculaire par jour pendant 5 jours
 - ... puis per os pendant 5 jours : 2 comprimés à 0,10g. par jour
 - ... Sérum glucosé à 5% : 1 litre 500 par jour avec Laroscorbine, polyvitamines, Buscopan pendant 3 jours
- Par ailleurs on note une leucorrhée.
- Son état s'améliore rapidement et elle sort 12 jours plus tard avec un traitement d'Epanal 3 (3 comprimés par jour)

On note parmi les examens complémentaires pratiqués en cette circonstance :

- N G F S normale
- Calcémie normale
- Glycémie à 0,74 gr %
- Hématocrite à 37 %
- Urée sanguine : 0,20

- Ionogramme plasmatique :

	<u>meq/l</u>		<u>meq/l</u>
Chlore	99	Sodium	132
CO ₂ total	18	Potassium	3,2
Protéines	14,8	Calcium	
Acides fixés		Magnesium	
Acides organiques	_____		_____
TOTAL	131,8		135,2

- Prolans normaux
- Sels et pigments biliaires +
- B.W. négatif

L'évolution ultérieure de la grossesse a été normale, en particulier aucun signe de toxémie ou de maladie infectieuse extériorisée n'a été noté.

B) ACCOUCHEMENT
.....

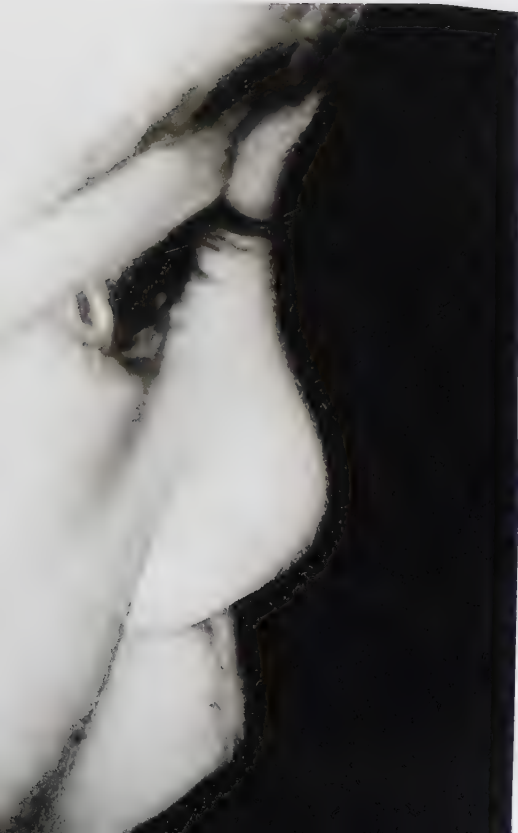
- Termé dépassé de 4 jours
- Médications : Valium, Buscopan
- Normal en occipito-pubienne
- Poids de l'enfant : 3.120 - Taille : 51 cm - P.C. = 34,5 cm
- Test d'Apgar = 10/10

III/ EXAMEN INITIAL

L'attention est attirée d'emblée :

. 1. par la dysmorphie faciale.

- l'ensellure nasale est nette
- l'extrémité du nez est arrondie
- les ailes du nez sont élargies, leurs racines externes sont relevées par rapport à la sous-cloison nasale. L'ouverture des narines est de ce fait inféro-externe.
- la rhinoscopie objective la déviation à droite de la cloison nasale et une malformation des cornets.



- il semble exister un hypertélorisme clinique (21 mm à la racine du nez) et on note une ébauche d'épicanthus à droite
- les fentes palpébrales sont horizontales (19 mm à droite et à gauche), les cils particulièrement longs.
- les arcades orbitaires sont effacées
- la bouche est petite et triangulaire, il existe un arc de Cupidon
- la voûte palatine est ogivale
- la lèvre supérieure est grande
- les piliers du pharynx sont nettement individualisés.
- il existe un microrétrognathisme
- l'implantation des oreilles est basse, leur diamètre horizontal est presque égal au diamètre vertical. Elles ne présentent pas d'anomalies de structure notable.
- Les cheveux sont noirs, fournis et fins.

. 2) par ailleurs :

- Les mensurations des membres les montrent normaux et symétriques.
- Il n'existe ni syndactylie, ni incurvation particulière des doigts. Par contre, on note un élargissement et un épaissement de toutes les phalangettes. Les ongles sont bombés. Les pouces sont implantés hauts et courts.
- Au niveau des pieds : les longueurs comparées des orteils sont normales. Les ongles sont également très bombés.

. 3) Des radiographies du squelette sont alors demandées qui révèlent l'existence d'*épiphyses ponctuées*. Un caryotype est également pratiqué. Mais en raison de son excellent comportement, l'enfant quitte la maternité à l'âge de 7 jours et sera revu par la suite en consultation externe.

IV/ A l'AGE DE 7 SEMAINES

- Poids : 4 kg 140 (+ 1020 gr.)
- Taille 57 cm (+ 6 cm.)
- P.C. : 38 cm (+ 3,5 cm.)
- PT : 36 cm.
- Rapport : $\frac{P}{C} \cdot \frac{I}{C} = 0,94$ (donc normal pour l'âge).
- Les membres inférieurs et supérieurs sont apparemment normaux et symétriques.
- Segment inférieur (S.I.) = 22 cm (Nle pour l'âge = 22 cm.)
- Segment supérieur (S.S.) = 35 cm (Nle pour l'âge = 36,4 cm).
- Rapport $\frac{I}{S} = \frac{22}{35} = 0,62$ (Nle pour l'âge = 0,59)
- Les mesures des différents segments donnent les chiffres suivant

<u>Membres inférieurs</u>	<u>Droit</u>	<u>Gauche</u>
ETAS - malléole externe	22,5 cm	22,5 cm
ETAS - pointe rotule	13 cm	13 cm

Membres supérieurs

Acromion-apophyse cubitale	16 cm	16 cm
Olécrane - apophyse cubitale	8 cm	8 cm

- Il n'existe donc pas à l'âge de 7 semaines de raccourcissement des membres inférieurs qui sont de taille égale (On note seulement un segment supérieur un peu court : 35 cm au lieu de 36,4 cm)
- Trophicité correcte et coloration normale.
- L'examen somatique et neurologique est normal pour l'âge et l'éveil paraît également normal ; l'enfant commence à sourire et présente une très bonne poursuite oculaire.

V/ A l'AGE DE 4 mois^{1/2}

- Poids : 5,860 kg (+ 2,740 kg)
- Taille : 65 cm (+ 14 cm)
- P.C. : 41 cm (+ 6,5 cm)
- La trophicité est normale et l'examen somatique et neurologique n'apporte aucune discordance pour l'âge. Le développement psychique est normal. L'enfant sourit, rit aux éclats, jase, s'intéresse à ce qui l'entoure et empaume les objets.
- L'aspect d'ensemble du tronc et des membres est normal. Les proportions sont respectées.
- Segment inférieur : 26 cm
- Segment supérieur : 39 cm.

$$\text{Rapport } \frac{I}{S} = 0,60 \quad (\text{normal pour l'âge})$$

- l' écart interpupillaire est d'environ 45 mm
- la fontanelle antérieure = 35 x 40 mm
- le rachis paraît en rectitude.

VI/ A L'AGE DE 8 mois

- Poids : 7,600 kg
- Taille : 71 cm
- P.C. : 43,5 cm
- 2 dents
- L'examen somatique et le développement psycho-moteur sont strictement normaux pour l'âge.

Au total à l'âge de 8 mois on est cliniquement en présence d'un enfant dont le bilan somatique, neurologique et le développement psychomoteur sont strictement normaux pour l'âge et chez qui on note seulement une dysmorphie faciale et des extrémités.

VII/ EXAMENS COMPLEMENTAIRES

A) EXAMEN RADIOLOGIQUE (Mme le Docteur CARON)

Le diagnostic a été fait à 3 JOURS et a été complété à l'âge de 3 mois.

CRANE :

.....

- intégrité radiologique du crâne
- pas d'hypertélorisme radiologique (la distance interorbitaire est évaluée à 1,45 cm ce qui correspond à la norme établie par SILVERMAN).

MEMBRES INFERIEURS :

.....

- visibilité de calcifications para-articulaires au niveau des noyaux du tarse
- intégrité des noyaux épiphysaires fémoraux inférieurs et tibiaux supérieurs.

BASSIN :

.....

- visibilité de calcifications para-articulaires dans la région épiphysaire fémorale supérieure.

MEMBRES SUPERIEURS :

.....

- intégrité du noyau épiphysaire huméral supérieur.

MAINS :

.....

- petites calcifications para-articulaires au niveau des phalanges distales.
- discrète brachymétacarpie du pouce.
- élargissement des parties molles au niveau des doigts.

RACHIS :

.....

- Intégrité du rachis cervical.
- petites calcifications des noyaux cartilagineux vertébraux disséminées au niveau du rachis dorso-lombaire.

Il n'a pas été possible de mettre en évidence des calcifications au niveau des cartilages cricoïde, thyroïde, ni au niveau de la trachée.





B) EXAMENS DE LABORATOIRE

A L'AGE DE 2 MOIS

- Azotémie : 0,55
- Hématocrite : 33%
- Ionogramme plasmatique

	<u>mEq</u>
Cl	107
CO ₂ T	23.4
Protéines	12.9
Na	141
K	5,4
- Calcémie : 102 mgr/litre
- Phosphorémie : 70 mgr/litre
- Phosphatases alcalines : 16,2 UKA
- N G F S : G. rouges 4.360.000
 - : Hb gr.% 11,6
 - : G. blancs 10 800
 - PN 14
 - PE 4
 - PB 1,5
 - Lymph. 70,5
 - Mono 9
 - Plasmo 1

A L'AGE DE 4 mois 1/2

1) SANG

- Azotémie : 0,28

2) URINES

- Albuminurie : 0,76 gr/l. puis 0,15 gr/l. 15 jours plus tard
- Sucre = 0
- Examen cyto-bactériologique : normal en dehors d'un abondant dépôt d'urate et de quelques leucocytes.

A 1'AGE DE 8 MOIS

- Albuminurie : disparition
- Azotémie : 0,15
- Phosphatases alcalines : 10,8 UKA.

C) EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE

1/ Lampe à fente

- pas d'opacités cornéennes ;
- pas d'opacités cristalliniennes.

2/ F.O.

- milieux parfaitement clairs
- papilles un peu grises mais bien limitées ;
- pas d'anomalie vasculaire, ni d'anomalie chorio-rétinienne

D) E. C. G. normal :

- rythme d'origine sinusale à 170 par minute (enfant agité)
- P R = 0,14
- Axe Q R S à + 100°

E) Recherche de MUCOPOLYSACCHARIDES URINAIRES (Cerba)

- Traces non dosables.

F) CARTE CHROMOSOMIQUE - (Monsieur le Professeur LARGET-PIET)

1) Caryotype de l'enfant :

- .. l'examen chromosomique met en évidence une mosaïque :
- .. la grande majorité des cellules examinées est normale. Leur formule est : 46 XY ;
- .. Quelques très rares cellules sont porteuses d'une délétion du bras court d'un chromosome C. L'étude de l'ensemble des chromosomes permet d'individualiser cette anomalie au niveau d'un chromosome distal, probablement un 12 . La formule est : 46 XY, 12 Cp - .

2) Le caryotype des parents est normal :

mère : 46 XX - père : 46 XY

EN RESUME : Nous rapportons une forme mineure de Maladie des Epiphyses Ponctuées, dépistée à la naissance, suivie jusqu'à l'âge de 8 mois, et caractérisée par une dysmorphie faciale et des extrémités évidente, avec , en particulier, ensellure nasale franche, pouces implantés haut et courts, élargissement des extrémités, des doigts des mains et des pieds avec ongles bombés. Il n'y a pas de malformation associée actuellement reconnue. Les radiographies ont affirmé le diagnostic en mettant en évidence des calcifications punctiformes au niveau des phalangettes des deux mains, du rachis dorso-lombaire, des épiphyses fémorales supérieures et des tarses.

Les autres examens complémentaires pratiqués ont permis d'objectiver :

.. 1) à l'étude du caryotype de l'enfant : une mosaïque avec délétion du bras court d'un chromosome 12.

.. 2) sur le plan biologique :

- une discrète augmentation initiale des phosphatases alcalines à 16,2 UKA , normalisées par la suite
- une azotémie transitoirement élevée à 0,55 gr/l.
- une albuminurie passagère, modérée.

A l'âge de 8 mois, le développement somatique et psycho-moteur de cet enfant est en tout point normal.



ETUDE ANALYTIQUE
DES 187 OBSERVATIONS RECUEILLIES
DANS LA LITTERATURE

Nous avons retrouvé 187 cas dans la littérature qui serviront de base à notre étude dans laquelle nous essaierons de dégager la fréquence relative des différents symptômes.

LEGENDE RELATIVE AUX TABLEAUX SUIVANTS :

F = fille	C = consanguinité
G = garçon	F' = cas dans la même fratrie
N = naissance	P = anomalies chez les parents
a = an	R = calcifications au niveau des cartilages des voies respiratoires :
m = mois	larynx , trachée.
j = jour	

P N < 2 500 = prématurés selon la définition pondérale internationale

"Préma" P N > 2 500 = "prématurés" selon l'âge foetal.

Micron.Rhizom. = Micromélie rhizomélique

Racc^t isolé = raccourcissement isolé

Dysmor. faciale = dysmorphie faciale

Cypho-scol. init.=cypho-scoliose initiale

Calcif.radio = calcification radiologique.

N°	AUTEURS	Année	Sexe	Préma de PN > 2 500 ou PN < 2 500	Histoire familiale	Age de découverte	Microm. Rhizom.	Raccourcis. Isolé	Signes articulaires	Cataraacte congénitale	Signes cutanés	Dismorphie faciale	Nez en selle	Anomalies extrémités	Cypho-Scol. init.	Malformations associées	Calculicat. radio	EVOLUTION				REMARQUES	
																		M O R T			Suivie		
																		A G E	C A U S E	Age de la dern.Obs			
1	CONRADI	1914	F	-	-	qqs j	+	+	?	+	+	+	+	+	-		+	6 s	Tr.nutr.				
2	DIETRICH	1915	?	+	-	10 j	+	-	?	?	-		+				+	10 j	?				
3	TISDALL-ERB	1924	?	-	C	5 s	?	?	+	?	?	+			+	Cardiopathie	+	9 s	Cachexie				
4	FAIRBANK	1927	F	?	?	1 m	-	+	?	?	?	?	?	?	?		+	9 m	?				
5	FAIRBANK	1927	F	?	?	2 a	-	-	+	+						Nanisme	+						
6	WISKOTT	1929	?	+	-	14 m	-	+	-	-	+	-		-			+						
7	LIGHTWOOD	1931	G	?	C	7 m	+	-	+	+	+	+	+	-	-	Lux.hanches Cardiopathie	+	11 m	Miliaire				
8	GEYMAN	"	G	-	-	2 m	-	+	?	?	?						+						
9	HUNERMANN	1931	G	+	P	3 s	+	+	-	-	+	+	+			Hernie ombil	+			2 a	Scoliose coxa vara genu. valg.		
10	VYCHITIL	1931	F	+	?	3 j	+	-	+	?	+	+	+	+	+		+						
11	BATEMAN	1936	?	+	P	7 m	+	-	+	+	+	+	+			Lux.hanches	+						
12	"	"	G	-	?	7 m	+	-	+	+	?	+	+	+		Oxycéphalie	+	7 m	?				
13	"	"	G	?	C	7 m	+	-	+	+	+	+	+	-	-		+	11 m	Miliaire				
14	BLOXSON-JOHNSTON	1938	G	-	-	qqs j	+	+	+	?	+	+	+				+						

N°	AUTEURS	Année	Sexe	Préma de PN > 2 500 ou PN < 2 500	Histoire familiale	Age de découverte	Microm. Rhizom.	Raccourcis. isolé	Signes articulaires	Cataracte congénitale	Signes cutanés	Dysmorphie faciale	nez en selle	Anomalies extrêmes	Cypho-scoliose initiale	Malformations associées	Calculifications radio	EVOLUTION				REMARQUES	
																		MORT		Suivie			
																		Age	Cause	Age de la dernière observa.			
15	BURCKARDT	1938	F	-	-	7 j.	+	+	+	?	+	+	+	+	+		+				21 a.	Racc. MID, cypho-scol. Déf. Cox.fem TR. ART.	Cataracte bilatérale apparue à 11 m. hypercalcémie Mère Hyperthyroïd.
16	KAMFF	1939	F	+	-	3 m ¹ /2	+	+	?	-	+	+	+			Cou court et asym. du crâne	+						
17	MAITLAND	1939	F	-	+	3 j.	+	-	+	+	?						+	R					
18	"	"	F	?	+	?	+	-	+	+							+	R	9 m.	Inf.urina.			
19	HASSL-SCHALLOCK	1940	G	-	-	4 m.	+	+	?	-	-	-		+		Luxation bil. des hanches microcéphalie	+						
20	"	"	F	-	-	2 j.	+	-	?	-	+	-		+		Lux. hanche droite	+	R	4 j.	Pneumonie			Calcification base crâne parties molles
21	LUND	1943	F	-	-	3 m.	+	-	+	+	-	+	+				+	+	4 m ¹ /2	?			
22	HILLIARD	1943	F	-	-	3 s.	+	-	+	?	?	+	+			Cardiopathie	+						
23	RAAP	1943	G	?	+F	10 m.	-	-	?								+	+	10 m.	Pneumonie			
24	RAAP	"	G	?	+F	10 m.	-	-	?								+	+	.		4 a.		
25	"	"	G	?	+F	1 j.	-	-	?								+	+	.		4 a.		
26	"	"	F	?	+F	2 a. 1/2	-	-	?								+		.		6 a.		

N°	AUTEURS	Année	Sexe	Préma. de PN < 2 500	Histoire familiale	Age de découverte	Microm. Rhizom.	Raccourcis. isolé	Signes articulaires	Cataracte congénitale	Signes cutanés	Dysmorphie faciale	Nez en selle	Anomalies extrêmes	Cypho-scoliose initiale	Malformations associées	Calculifications radio	EVOLUTION			REMARQUES
																		MORT		Sui vie	
																		Age	Cause		
27	BLATT	1943	G	+	-	?	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	3 m.	?		
28	BOROVIS-ARENDT	1944	G	-	?	20 j.	-	-	+	-	-	-	-	-	-	Cardiopathie	+				
29	JORUP	1944	F	+	+P	12 j.	+	+	-	-	+	+	+	+			++				
30	VINKE-DUFFY	1947	F	+	+F	2 m.	-	-	-	-	-	+	+	+			++			16 a.	Séqu. mains, pieds, genoux
31	"	"	G	-	+F 2a 11m	-	-	-	-	?	-	-	-	+			+			18 a.	Séqu. radiol. mains, pieds
32	LANG-PRIESEL	1947	F	+	?	?	+	+	+	?		+	+				++				
33	de TONI-PAPIO	1948	F	-	+C qqs j.	+	-	+	+					+			++				Extension calcifi. 11 m.
34	PAPARELLA-TREC	1948	G	-	-	1 m.	-	-	?	-	?	?		+			++				
35	DELANGE-JANSSEN	1949	F	?	-	1 m ¹ /2	+	-	?	?	?	+					++	9 s.	Hémorragie interne		Incompati. foeto-mater.
36	COCCHI	1950	G	?	?	1 j.	?										++				
37	"	"	?	?	?	?	?										++			14 a. 1/2	Racc. MID. déform. tête fémorale D.
38	KWERCH	1950	?	+	?	7 j.	-	+	+	?	+	+	+	+			++				
39	COUGHLIN	1950	F	+	-	1 j.	+	-	+	-	?						++	7 s.	Pneumonie		
40	SHOBODA	1950	G	-	-	3 j.	-	-	-	-	?						+			4 a.	Racc. avant-bras D.

N°	AUTEURS	Année	Sexe	Prima de PN > 2 500 ou Histologie familiale	Age de découverte	Microm. Rhizom.	Raccourciss. Isolé	Signes articulaires	Cataracte congénitale	Signes cutanés	Dysmorphie faciale	Anomalies extrémités	Cypho-scoliose initiale	Malformations associées	Certifications radio	E V O L U T I O N			REMARQUES	
																M O R T		S u i v i e		
																Age	Cause			Age de la dernière
41	SWOBODA	1957	M	-	10 j.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
42	"	"	"	-	3 j.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
43	"	"	?	+	-	3 j.	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
44	"	"	?	+	-	10 j.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IK opht.
45	"	"	?	+	-	10 j.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Dg. in. utéro
46	PUTSCHAR	1951	G	-	+P	3 j.	-	-	-	-	-	-	-	Kystes des reins	+	+	+	+	+	Os denses et durs
47	"	"	?	-	-	10 j.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
48	MOSEKILDE	1952	G	-	-	1 j.	+	-	-	-	+	+	+	Cardiopathie hernie ing.	+	+	+	+	+	Anomalies vertébrales
49	"	"	F	+	+C 2 m ¹ /2	-	+	+	-	?	+	+	+	-	+	+	+	+	+	
50	"	"	G	-	-	1 j.	+	-	+	?	+	+	+	Lux. Hanches	+	+	+	+	+	2 fractures rachis - syndrome hémorragique
51	SCOTT	1952	?	?	?	7 m.	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	
52	SCHON-SCHANN	1953	G	-	-	6 s.	+	+	-	+	+	+	+	Lux. hanches cardiopathie	+	+	+	?	+	Aplasia plusieurs vert. Salpingite grossesse 1er mois.
53	BERREY-KIMBALL	1953	F	+	-	qqs j.	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	

N°	AUTEURS	Année	Sexe	Préma de PN > 2 500 ou PN < 2 500	Histoire familiale	Age de découverte	Microm. Rhizom.	Raccourcis. Isolé	Signes articulaires	Cataracte congénitale	Signes cutanés	Dysmorphie faciale	nez en selle	Anomalies extrémités	Cypho-scoliose initiale	Malformations associées	Calcifications radio	E V O L U T I O N				R E M A R Q U E S
																		M O R T			Suivie	
																		Age	Cause	Age de la dernière Observa.		
54	TESARZ	1953	?	-	-	1 m.	+	-	+	?	?						++	5 s.	Dénutri-tion			
55	BRIGGS-EMERY	1953	F	-	-	1 j.	+	-	+	+	+	+	+	+		cardiopathie hydronéphrose	++	9 m.	infection pulmonal.			
56	JEUNE-COUPETTE	1953	F	+	-	10 j.	+	+	+	+	+	+					++					Discision cataracte infection acidoze rénale
57	STUVE	1953	F	?	?	2 m.	+	-	?	?	?	+	+		Hernie inguin	++						
58	BEDFORD	1953	?				+	+	?	?	?	+	+	+	Macroglossie	++						Salpingite grossesse
59	BIRSNER	1953	G	+	-	7 m.	+	-	?	-	-	+	+				++					Atrophie Opht.bilatérale
60	YACOVAK	1954	G	+	-	N	+	-	?	-	-	+	+		Cou court thorax cloche do-lichocéphal.	++	N	mort-né				
61	"	"	F	+	-	6s.	+	-	+	+	?				Microgyrie	++	?	Cachexie				
62	FRASER	1954	G	-	-	N	+	-	?	?	?		+		Microcéphalie	++	3 s.	?				
63	"	"	F	-	-	N	+	-	+	?	?	+			Microcéphalie cou court et cardiopathie	++	3 s.	?				
64	BOSSI	1954	G	+	-	N	-	-	-	-	?	+	+				++	1 j.	?			
65	FRANCK-DENNY	1954	F	-	-	N	+	+	+	?	?	?					++	N	mort-né			
66	CARRASCO-AZEMAR	1954	F	-	-	15 j.	-	+	-	-	-	+	+				++					

N°	AUTEURS	Année	Sexe	Préma de PN > 2 500 ou PN < 2 500	Histoire familiale	Age de découverte	Microm. Rhizom.	Raccourcis. isolé	Signes articulaires	Cataracte congénitale	Signes cutanés	Dysmorphie faciale	nez en selle	Anomalies extrémités	Cypho-scoliose initiale	Malformations associées	Calculifications radio	E V O L U T I O N				R E M A R Q U E S
																		M O R T		S u i v i e		
																		Age	Cause	Age de la dernière Observa.	Scoliose racc MID Coxa vara Dr.	
67	PAUL L.W.	1954	F	+	-	1 m.	-	+	?	-	?				cou court	+	+		9 a.	Scoliose racc MID Coxa vara Dr.		
68	BERGSTEDT-Karl	1954	G	-	-	5 m.	-	-	+G?	?							+					
69	"	"	F	-	-	10 m.	-	+	+G?	?				+			+					
70	LISS	1954	F	+	-	14 j.	+	+	+	?	+			+			+					
71	STRAIGHT	1954	G	?	?	2 j.	-	-	+	-	+				luxation han. Cou court.		+					
72	BIONDETTI-ZENN	1954	G	+	-	3 a.	+	+	+G	-	?	+	+	+	cardiopathie lux. Hanches		+	+	40 j. BP + IC			
73	WIEDEMANN	1954	G	+	-	6 s.	+	-	?	?					Gros crâne		+					
74	COTE	1955	G	?	+C	3 m	+	-	+	?	+	+			Hern. Inguin.		+	+	3 m Tr. Nutr.			
75	OEHLCKER	1955	F	+	+F?	8 s	-	+	+	+	-	+		+			+	+	21 m. retard ++ st-pond, malposit extrémités.			
76	KREMENS	"	G	-	+P	N	-	+	?	-	+	+		+			+	R				
77	KASS	"	?														+	+				
78	"	"	G	?	+F	7 s.	+	-	+	+	?	?					+	+	6 m. ?			
79	"	"	G	?	+F	6 s	+	-	+	+					Cardiopathie		+	+	3 m. 1/2 ?			

N°	AUTEURS	Année	Sexe	Préma de PN > 2 500 ou PN < 2 500	Histoire familiale	Age de découverte	Microm. Rhizom.	Raccourcissc. isolé	Signes articulaires	Cataracte congénitale	Signes cutanés	Dysmorphie faciale	nez en selle	Anomalies extrémités	Cypho-scoliose initiale	Malformation associées	Calculifications radio	E V O L U T I O N				REMARQUES
																		M O R T			Suivie	
																		Age	Cause	Age de la dernière Observa.		
80	SEIAKOVITCH	1955	F	?	?	25 j.	-	+	?	-	?	+	+				+	+	11a.2m.	Racc. mid. scol	Epiphysiodée G.	
81	SARDI	1956	F	+	-	?	+	-	+	?	?	+	+			coxa.vara. brachycéph.	+	+		3 a		
82	SHEACH	1956	G	-	+F?	25 j.	+	-	+	+	+						+	+	9 m.	Tr. nutr.		
83	FIGUEROA	1956	?	-	-	3 m	+	-	+	?	?						+	+	5 m.	?		
84	BRYCHNAC	1956	?																			
85	PHILIPS	1957	G	-	-	qqs.j	+	-	+	+	?	+	+			cardiopathie lux.hanches	+	+	9 s.	B. P.		
86	"	"	F	-	-	3 m.	?	?	-	?	?					hydrocéphal.	+	+	3 m.	B. P.	Convulsions	
87	"	"	G	-	-	5 m.	-	+	-	-	?						+			3 a.4m.	racc. MID.	F. Local. à un membre
88	GUBERN - SALICACHS	1957	G	?	-	2 j.	-	+	+	?	?						+	+	2 j.			
89	STOPP	1957	F	-	-	7 j.	-	+	+	?	+	+	+		+	tortic.asym. crane hernie.	+	+				
90	ARNALY	1957	G	-	-	10 m.	+	-	+	+	+					hernie omb.	+					Discioncataracte 1 an atr. opt. cholest. bas
91	"	"	?	?	-	2 m.	+	+	+	-	+					lux. han. D.	+	+				
92	CARNEL CAMERON	1957	F	-	-	1 m.	-	+	+	+	?					cou court.	+	+	1 m.	B. P.		Parents trait. t.Syphil. Calcif. supra-sell.

N°	AUTEURS	Année	Sexe	prématuré de PN > 2500 ou PN < 2500	Histoire familiale	Age de découverte	Microm. Rhizom.	Raccourcis. isolé	Signes articulaires	Cataracte congénitale	Signes cutanés	Dysmorphie faciale	nez en selle	Anomalies extrêmes	Cypho-scoliose initiale	Malformations initiale	Calculifications radio	E V O L U T I O N				REMARQUES
																		M O R T		S u i v i e		
																		Age	Cause	Age de la dernière Observa.		
93	KASER	1957	F	-	-	11 m.	+	+	+	+	-	+	+	+	+	Fontan.large	++			2 a.9m.	MID raccourc. cypho-scolio.	
94	GOFFIN	1957	F	+	-	2a 1/2	-	-	-	-	-	-	-	-	-		+			3 a 1/2	néant	
95	BARDIER	1957	F	-	-	2 m.	+	-	+	+	+						++	2 m.	méningite purulente			
96	CAFFEY	1957	G			17 j.											+	R				
97	UGLAND	1958	G	-	-		-	-	-	-	-						+					thyroïdectomie mère 3 a. avant
98	JAROUSSE	1958	G	+	+F	N	+	-	+	+	+					megaoesophage	++	1 j.	Anoxie			
99			G	-	+F préma.	+											++					
100	KUSCKO	1958	G	-	+C	5 s.	-	-	+	+	+	+	+			cardiopathie kystes reins	++	7 s.	pneumonie			grippe 3è mois grossesse
101	WEBER	1958	G	-	-	9 m.	-	-	-	-	-											
102	BROGDON-CROW	1958	G	-	-	N	+	-	?	?	?	+	+			Cou court tronc court Dolicho.Céph	++			4 a.	Chute vision cypho-scoliose	
103			G	-	-	N	+	-	?	?	?	+	+	+		Lux.Bil.Hanc	++					
104	MENICHINI-DER	1959	F	+	-	6 s.	+	+	+	-	-	+	+	+		Lux.hanc. G. dolicho-céph	++					
105	FRANCOIS	1959	G	?	-	N	+	-	M	+	+	+	+	+	+	Fontan.large	++	6 m.	B P			

N°	AUTEURS	Année	Sexe	Préma de PN > 2 500 ou PN < 2 500	Histoire familiale	Age de découverte	Microm. Rhizom.	Raccourciss. isolé	Signes articulaires	Catarracte congénitale	Signes cutanés	Dysmorphie faciale	nez en selle	Anomalies extrémités	Cypho-scoliose initiale	Malformations associées	Calculifications radio	E V O L U T I O N				R E M A R Q U E S
																		M O R T		S u i v i e		
																		AGE	Cause	Age de la dernière Observa.		
106	EBEL-KEUTH	1959	G	+	-	N	-	+	+	-	?	+			lux. han. glossoptose		+	4 m 1/2	?		Ang. 3ème mois grosses. local . ABG	
107	FORNI	1959	G	-	+F?	7m	+	-	+	+	+			+	cardiopathie	+						
108	ALLANSMITH	1959	F	-	-	N	+	-	+	+	+	+	+	+			R			4 a. 5 m raideur han.	extens. catar. à d. extract catar. G.	
109	Di CANUO NIGRO	1960	G	-	-	N	+	-	+G	+	-	+	+	+	+	microphthal. lux. bi. han.	+					
110	DELOBEL	1961	G	-	-	N	-	-	?	+	?	+	+				+				Infarctus placentaire	
111	"	"	F	+	-	?	-	+	?	?	?	+	+	+	+	hydroc. cou court. lux. han.	+			2 a 1/2		
112	JOSEPHSON	1961	F	+	-P?	N	-	-	-	-	-	+	+	+	+	macrogloss.					thyroïdectomie mère pend. grosse.	
113	SILVERMAN	1961	G	+	-	N	+	-	+G	?	-	+	+	+		gross. Tête cou court.	+	N	Mort-né		mère + sclérodémie, HTA lésions plac. néphri. chro.	
114	"	"	G	+	-	3 j.	+	-	+	+	-	+	+	+	PFG		R	4 a 5m inf. pulm.			scoliose, gros troubles crois.	
115	SILVERMAN		G	-	-	17 m.	-	-	+	-	-	-	-	-			R			13 ans	dysplasie épi. physique	
116	JADOUL	1961	G	-	+C	N	+	+	?	?	?	+	+		voussure thor.	+	+	2 m. B.P. + diarrhée			calcurie élevée extens. sec calcifiée	

N°	AUTEURS	Année	Sexe	Préma de PN > 2 500 ou PN < 2 500	Histoire familiale	Age de décapiverte	Mierom. Rhizom.	Raccourcis. isolé	Signes articulaires	Cataracte congénitale	Signes cutanés	Dysmorphie faciale	nez en selle	anomalies extrémités	Cypho-scoliose initiale	Malformations associées	Calculations radio	EVOLUTION				REMARQUES
																		MORT			Suivie	
																		Age	Cause	Age de la dernière Observat.		
117	WENZL	1961	F	?	-	5 s.	?	+	?	-	?	?	?				+		3 a 8m.	Raccourcis. Cat. tardive.		
118	SOREL-MONTLOUIS	"	F	-	-	7m. 1/2	+	-	+	+	+	+	+			Macrogloss.	+	8 m.	?			
119	ZANETTI	"	F	+	-	?	+	-	+	+	+	+	+		+	Hydrocéphal. latéral.	+	2 m.				
120	BENEDETTI	"	F	+	-	N	-	-	+	-	+	+	+			Hernie ombil.	+	2 m.	Disque aiguë			
121		1962	F	-	-		-	-	+	+	+	+	+			Lacrymalie	+					
122	RAYMOND-FOURNIL	"	F	-	-	4 j.	-	-	-	-	+	+	+	+		Hydroc.Card. Pteryg.Coll.	+	5 m. 1/2	Inf. + IC urinaire			
123	JERRE	"	F	-	-	?	-	+	+	-	?	?					+		3 a.	Petite taille. Calcif. localis. MID et I/2 D Bassin		
124	BURTON	"	G	-	-	?	+	+	-	-	+						+		7 a.	Incurv. AB. Cale. disques I.V. droit		
125	DEFAUN	"	P	+	-	17 m.	+	+	+	+	+	-		+		Lux.hanc.D ^t .	+				Catar. Zonul.tardive	
126	GINGOLD-IVANOVA	"	F	+	-		-	+	+	?	?	+				Macrogloss. Fontan.large	+		4 a.	Cyphoscoliose + +		
127	WYGODZKA	"	F	+	?	?	+	+	?	?	?	?		+			+					
128	CARPENTIER	1963	G	-	+P?	1m. 1/2	+	-	-	-	-	+				Cou court ind. emé. thé.	+		6 a. 1/2	Petite, MI courts, coxa vara.scolio.		
129	GECKLE	"	F	?	?	?	-	-	?	?	+	+					+	3 m.	?		Toxopl. congénitale	

N°	AUTEURS	Année	Sexe	Préma de PN > 2 500 ou PN < 2 500	Histoire familiale	Age de découverte	Microm. Rhizom.	Raccourciss. isolé	Signes articulaires	Cataracte congénitale	Signes cutanés	Dysmorphie faciale	nez en selle	Anomalies extrémités	Cypho-scoliose initiale	Malformations associées	Calculifications radio	E V O L U T I O N			R E M A R Q U E S
																		M O R T		S u i v i e	
																		Age	Cause		
130	FRITSCH-MANCKIE	1963	G	+	-	6 s.	+	?	+	?	?	+	+			Déform. thor.	++		8 a. 1/2	Nain. cypho-scoliose	
131	"	"	G	-	-	?	-	-	+	?	?	+	+			Lux. han. G.	++				Tachy .paroxystique
132	BETOULIERES	"	G	+	-	N	-	-	-	-	-	+				Sail. stern. Cardiopathie	++	8 m.	Syncope		Extension sec.calcif.
133	MICHEL-DESBUQUOIS,	"	F	+	-	5 j.	+	+	-	-	+	+	+						18 m.	Scoliose petite taille	
134	PAUL	"	G	+	-	1m. 1/2	+	-	+	+			+				++				
135	PICHOT-JANTON	"	?				-	-	-	-	-	+					++				
136	"	"	?				+	-	+	+							++				
137	ASANTI-HEIKEL	"	F	+	+	5 m	+	-	?	+	+	+	+	-	-	Foie rate gros	++			Grossesse hy-dramios Retard psychomoteur	
138	"	"	G	-	+	1 j.	-	-	?	-	-	+	+	+	?	Macrocéphalie Diaph.	++		5 m.	Gain de poids médiocre Atrophie parotidienne pa-pilles	2 avortements spontanés au 3ème m. après lère grossesse enfant mort à 1 jour
139	"	"	F	-	-	1 m.	-	+	-	-	-		?	-	-		+		7 a.	Racc. jambe & bras gauches, Scoliose, cale disp.	1 autre enfant normal
140	"	"	F	-	-	9 m.	-	+	-	-	-		+	-	-		+				

N°	AUTEURS	Année	Sexe	Préma de PN > 2 500 ou	Histoire familiale	Âge de découverte	Microm. Rhizom.	Raccourciss. isolé	Signes articulaires	Cataracte congénitale	Signes cutanés	Dysmorphie faciale	nez en selle	Anomalies extrémités	Cypho-scoliose initiale	Malformations associées	Calculations radio	E V O L U T I O N			R E M A R Q U E S
																		M O R T	S u i v i e		
																			Age	Cause	
141	ASANTI-HEIKEL	1963	F	-	-	1 m.	-	+	?	?	?	+	+	+	-	Cou court	+				Micro non rhizomél.
142	"	"	F	+	-	6 m.	?	?	-	+	?	?	?	+	-	Cardiopathie	+				4è Grossesse Intoxication C.O.
143	MAROTEAUX	1964	G	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+			+				F.localisée à 1 bras
144	KAPLAN Obs.n°1	"	F	+	-	9 j.	+	+	+	+	+	+	+		+	Cou court	+	13 m.	Inf.urin.		Rubéole. Gross. ? Cale. supra sell. sec.
145	ROSIER " n°2	"	G	+	-	18 m.	-	-	-	-	-	+	+		+	Déform.thor.	+			20 m.	Cyphoscoliose
146	" n°3	"	G	+	-	N	-	-	-	-	+	+	+	-	-	Hernie ingui.	+				
147	HABIB " n°4	"	F	+	-	N	+	+	+	-	+	+	+	+	+		+			3 a. 2 m.	Cyphoscoliose déform. MID Lux.rotule D.
148	AUSSANAI " n°5	"	F	+	?	2 a.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Microptalmie G.	+				Micromélie G. Atrophie faciale G.
149	SHARNA-AMAND "	"	G	+	-	14 m.	-	+	+	+	?	?	?	-	-	Microcéphalie Atrophie muscul.	+	2 a.	Pneumonie		Grossesses : 4 avortements pour 7 grossesses
150	PALITZSCH	"	F	-	+	4 m.	+	+	+	-	?	+	+	+	+		+			18 m.	Cyphose persistante
151	MAYER, VOLLENSAK DAMERON	"	F	-	+	N	+	+	+	-	+	+	+	+	+	Thorax en cloche	+			6 m.	Accentuation de l'asymétrie
152	"	"	F	-	+	2 m.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Lux.hanc. G.	+				Mucopolysacch. normaux oncle goître et petit

N°	AUTEURS	Année	Sexe	Préma de PN > 2 500 ou PN < 2 500	Histoire familiale	Age de découverte	Microm. Régizom.	Raccourciss. Isolé	Signes articulaires	Cataracte congénitale	Signes cutanés	Dysmorphie faciale	nez en selle	Anomalies extrêmes	Cypho-scoliose initiale	Malformations associées	Calculifications radio	E V O L U T I O N				R E M A R Q U E S
																		M O R T		S u i v i e		
																		Age	Cause	Age de la dernière Observa.		
153	HORANSKY	1965	F	-	?	2 m.	+	+	?	?	+		+	-	+		+			1 a.	Cyphoscoliose 6 500 gr. PC= 43, T = 60 cm	Mucopolysacch. normaux
154	CHRISTIAENS	"	G	-	-	2 j.	+	+	-	+	+	+	+	-	-	Hernie ing. G	+	6 s.	Toxicose			
155	SACREZ	"	G	+	-	1 j.	+	+	+	+	+	+	+	+	-	Cou court dermatoglyphes type mongolien	++ R	6 s.	Pneumonie			Gross.: polynévrite syphilis secondaire
156	BRISAUD	"	G	+	-	1 m.	-	-	-	-	-		+	+	-	Hernie omb. cou court	+			23 m.	Hypotrophie statu. Pond.	Caryotype normal
157	CHRISTIAENS DUBOIS, KUYTS	"	G	+	-	8 m.	-	-	+	-	-	+	+	-	+		+			2 a. 1/2	Hypotrophie statu. pond. diminution des cal. retard ossif.	Gross.: pyélonéphrite Caryotype normal Mucopolysacch. normaux
158	MELNICK	"	G	?	+	2 j.	-	-	-	-	-		+	+	+		+			8 m.	Régression cal	Caryotypes enf. père mère normaux
159	P. GEERING	"	F	-	+	P N	+		?	?	+	+	+	+	-	Hydrocéphalie Pieds varus	++	Mort-né				Parents & Gds Par. paternels. Métorragies du-rant gross. Enfant né 33e sem. 1 soeur petite
160	LISCHI-MENICHINI	"	F	+	+	41 j.	+	+	-	-	+	+	+	+	+	Pieds bots Macrocéphalie Cou court Pieds talus valgus. Lux hanche G. Genoux valgus	++		6 a.	Cyphoscoliose grave 6 vertèbres dorsales lamellaires		Grand-Père & tante paternelle Lux. hanc. Père ichtyose.
161	NORDMANN	"	G	+	?	11 j.	+	+	+	+	-		+	-	-		++R	46 j.				Cataracte post-natale 22ème jour

N°	AUTEURS	Année	Sexe	Préma de PN > 2 500 ou PN < 2 500	Histoire familiale	Age de découverte	Microm. Rhizom.	Raccourcis. isolé	Signes articulaires	Cataracte congénitale	Signes cutanés	Dymorphie faciale	nez en selle	Anomales extrémités	Cypho-scoliose initiale	Malformations associées	Calculifications radio	E V O L U T I O N				R E M A R Q U E S
																		M O R T		S u i v i e		
																		Age	Cause	Age de la dernière Observa.		
162	BAFFI-POSTERARO	1965	G	-	-	26 j.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Lux. hanche G	++	3 m.	Pneumopatie		2 prém. de 7 m. décédés à 1 sem.	
163	GAMBA-BORGERINI	"	G	+	-	1 j.	-	-	+	-	+	-	-	-	-		+	9 j.	Pneumonie		Eclampsie 15 j. avant N.	
164	ROVEI-CENTA	"	G	+	-	1 j.	-	-	-	?	-	+	+	-	-	Reinspluri-lobés	++	2 j.	T. respiratoires		Hydrannios perméabilité fosse nasale nulle	
165	RANSOME-CUTI	"	F	+	-	11 j.	-	+	+	-	+	-	-	+	-	Cou court	++			4 m ¹ /2 Diminution calc. Raccot côté G. Cataracte		
166	MARTIN cas n°1	1966	G	+	?	N	-	-	-	-	+	?	-	-	-	Polydysplasie agénésie Rein gauche	++	?				
167	" n°2	"	G	+	?	N	+	+	?	-	+	-	-	-	+	Hypoplasie musculaire	++					
168	ARCANGELI	"	G	-	-	N	+	-	-	-	-	-	+	-	-	Cou court	++			3 m.	Trait. salicylé pend. les 3 prem. mois grosse. Calcémie Phosph. alcal. N Gamma globul. norm.	
169	VALDMANIS	1967	F	-	-	2 m.	-	-	-	?	-	+	-	-	-	Mass. sublinguale Dysplasie laryng. omphalocèle retard mental	+			8 a.	Carte chromosom. translocation B/D 45 chr.	
170	REFETTOFF cas n°1	"	F	-	+FP	6 a.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	surdité mutité goût					PBI TRES augmenté consanguinité	

N°	AUTEURS	Année	Sexe	Préma de PN > 2 500 ou PN < 2 500	Histoire familiale	Age de découverte	Microm. Rhizom.	Raccourcis. isolé	Signes articulaires	Catarracte congénitale	Signes cutanés	Dysmorphie faciale	Anomalies extrémités	Cypho-scoliose initiale	Malformations associées	Calculations radio	E V O L U T I O N				R E M A R Q U E S	
																	M O R T		S u i v i e			
																	Age	Cause	Age de la dernière Observa.			
171	RENETOFF cas n° 1	1961	G	+	+										Surdité mutité + goitre	+		12 a.		PBI augmenté consanguinité		
172	MACKEITH	"	F	-	-	10 m								+	Aspect mongol pli palmaire unique	+				Card. throm. N.		
173	SENECAL	1968	G	+	-	8 j									Trisomie 21 Cardiopathie	+	qq s	défail. cardia.				
174	CASTIAUX	"	F	-	-	5 j								+	Nanisme, néphrite azotémique	+				Aridité manifeste		
175	COHEN. SOLAL	"	F	+	+	N								+	Examen neuro. très médiocre	+	1 m	broncho-pneumonie		Parents petits. Sérologie rubéole + au 1/640. AP : ilôts cartilagineux plus riches en mucopol. neutres moins riches en acides que N.		
176	CADORINI	"	F	+	-	N								-	Brachy-céphalie. Sténose fosse nasale D. Pieds talus hydronéphrose néphrite	+	4 m	broncho-pneumonie		Contact rubéole, Hydranobos		
177	DAVID-COMINGS	"	F	?	+P	5 j								+	Absence 2ème vertèbre dorsale	+		15 a.	Cypho-scoliose	Carvotype N. Stigmates parents		
178	VIALLEFONT cas n° 1	1969	G	+	+F	5 m								+	Rétard psychomot. Macro-glossie	+		1 a. 1/2		Examens bio. Normaux caryotype normal		

N°	AUTEURS	Année	Sexe	Préma de PN> 2 500 ou PN< 2 500	Histoire familiale	Age de découverte	Microm. Rhizom.	Raccourciss. isolé	Signes articulaires	Cataracte congénitale	Signes cutanés	Dysmorphie faciale	nez en selle	Anomalies extrémités	Cypho-scoliose initiale	Malformations associées	Calculifications radio	E V O L U T I O N				R E M A R Q U E S	
																		M O R T		S u i v i e			
																		Age	Cause	Age de la dernière Observa.			
179	VIALLEFONT	cas n° 2 1969	F	-	+ F	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	encéphalopathie Coxa vara bilatérale pieds bots Macroglossie	+		13 ans	Scoliose + grabataire lésions articulaires Mikulicz. Rhizom. avec humérus Dr. court			
180	LAUGIER	cas n° 1 "	F	-	-	5 j.	+	+	-	-	-	+	+	-	-	Crâne asymétr.	++			7 a.	Nanisme PC = 50cm Alopécie Scoliose (8m) le plâtre) Calcémie N. DYE. TEST. Toxoplasmose tibial.hémi-vert.= D6		Aggravation cyphoscoliose malgré orthopédie (coquille le plâtre) Calcémie N. DYE. TEST. Toxoplasmose négatif
181		cas n° 2 "	G	-	?	5 j.	-	-	-	-	-	+	+	+	-		+						Micromélie non rhizomél. et symétrique Calc. Phos. Alc. N.
182	de MENIBUS	"	F	-	-	N	+	+	+	-	+	+	+	-	+	Spina-bifida hémivertèbres	++R			2 a. 1/2	Cyphoscoliose cataracte à 21 m. déformation thor.		Gross. épisode fébrile 5è m. Calc. alc. PIB urée/ Caryotype N.
183	A. LYRKOS RICHTER	cas n° 1 "	G	+		4 m.	-	-	+	-	-	-	-	+	+	Lux. hanc. bilat. Pieds bots Cardiop. hernie bilat.	+					Ethylisme chez la mère	
184	"	n° 2 "	G	-			+		+	-	+	+	+	+	+	Dolichocéphalie hern. inguin. bilat. Angiome Lux. hanc. bilat.	+			14 m.	Pieds équins scoliose améliorée		Caryotype normal
185	THIEL	cas n° 1 "	F	+			-	+	-	+	+	+	+	+	+	Lux. hanc. D syndactylie	+R			6 m.	Signes cutanés en régnes		

N°	AUTEURS	Année	Sexe	Préma de PN > 2 500 ou PN < 2 500	Histoire familiale	Age de découverte	Microm. Rhizom.	Raccourcis. isolé	Signes articulaires	Cataracte congénitale	Signes cutanés	Dysmorphie faciale	Nez en selle	Anomalies extrémités	Cypho-scol. init.	Malformations associées	Calciificat. radio	EVOLUTION				REMARQUES
																		MORT		Sui vie		
																		A G E	CAUSE	Age de la dern.Obs		
186	THIEL	cas n°2 1969	F	-			+	+	-	+	+	+	+	-	-		+			1 a.	Intervention chirurgicale cataracte	
187	THIEL	cas n°3 "	F	-		N	-	+	-	+	+			+	-	Hexadactylie	+			1 a. 1/2	calc. des côtes sont disparues Racc. M I G	
188	Obs. Personnel-1969 le		G	-	+P	1 j.	-	-	-	-	-	+	+	+	-		+			8 m.	Aucune anomalie nouvelle décelable Examens psychomoteur et somatique normaux	- Père, oncle, Gd-Père Gds oncles paternels anomalies du nez - 1 oncle pieds bots + cardiopathie - carte chromosomique 46 X Y, 12 Cp - (mosaïque) chez l'enfant et normale chez les parents

REVUE GENERALE DE LA MALADIE

I

GENERALITES

1) C'est une affection de la première enfance

Comme le souligne le tableau suivant dans près de la moitié des cas, le diagnostic a été fait avant l'âge d'un mois.

Age de découverte	nombre de cas	%
avant 1 mois	85	45
entre 1 mois et 1 an	62	33
après 1 an	15	8
non précisé	26	14
NOMBRE TOTAL de CAS	188	

Le diagnostic a même été établi 3 fois in utéro de façon certaine grâce à des radiographies pelviennes prénatales.

- HAYNES et WANGNER (76) rapportent en 1951 une observation peut-être familiale :

3ème trimestre de la grossesse : micromélie avec E P typiques.
Nouveau-né décédé à 3 heures.

20 mois plus tôt, au 6ème mois d'une grossesse précédente, suspicion radiologique d' "achondroplasie" et expulsion d'un foetus macéré " d'aspect achondroplasique" - M E P incertaine.

- FRANK et DENNY (61) en 1954 notent l'aspect ponctué et la micromélie foetale sur une radiographie prénatale au 8ème mois. Enfant mort-né.
- JAROUSSE (82) en 1959 retrouve également l'aspect typique de M E P sur un cliché pratiqué à 8 mois $1/2$ de grossesse. Un frère était déjà mort de cette affection.

Les cas décelés les plus tardivement sont ceux :

- de CASTIAUX (31) en 1968 qui a retrouvé à l'âge de 4 ans 10 mois au niveau de la trachée, du sternum, du pubis, des épaules, des coudes, des poignets, des hanches et des genoux, des calcifications nodulaires multiples de taille variable, formant un semis disposé de façon anarchique.
- de RETETOFF (147) en 1967 qui a également retrouvé lors d'une expertise radiologique effectuée à l'occasion d'un accident de la circulation chez une fille de six ans un " dédoublement des centres d'ossification ".

2) Les deux sexes sont également touchés

- Parmi les 188 cas, le sexe est précisé 171 fois et on trouve
87 filles (51 %)
pour 84 garçons (49 %)

3) Toutes les races peuvent être atteintes

et on a rapporté des observations dans la race noire et la race jaune.

4) Il s'agit fréquemment de prématurés ou de nouveau-nés hypotrophiques à terme

Ces caractères sont notés dans 70 cas sur 188, soit dans 37% des cas.

5) Les circonstances de découverte sont variables

Très souvent, il s'agit de malformations évidentes qui attirent d'emblée l'attention du clinicien et amènent à pratiquer des radiographies osseuses : micromélie, anomalies des extrémités, dysmorphie du visage (notre cas).

Mais il s'agit parfois d'une circonstance fortuite :

- prématurité ou hypotrophie, bilan pour nanisme.
- infections, en particulier pulmonaires, fréquentes chez ces enfants et qui amènent à pratiquer des clichés thoraciques (181).
- troubles osseux : cypho-scoliose (SAUGIER cas II)
- troubles articulaires : limitation des mouvements.
- radiographies post-traumatiques (147).

Dans quelques cas, il s'agit comme on l'a dit de la surveillance radiologique prénatale d'une femme enceinte.

Ailleurs, l'enquête systématique dans la fratrie d'un enfant atteint a été révélatrice. RAPP a ainsi retrouvé 3 cas dans la fratrie de l'enfant de 10 mois qu'il rapporte en premier : son frère jumeau mort de pneumonie (diagnostic de *M E P* par exhumation), sa soeur de deux ans $1\frac{1}{2}$ et un frère nouveau-né.

6) La fréquence de la maladie

serait d'après FRAZER (62) de 1 cas pour 500 000.

En fait, il convient de faire remarquer que 41% des cas rapportés l'ont été depuis 1960. La fréquence de cette affection n'augmente probablement pas, mais elle est mieux connue et les examens radiologiques plus nombreux.

Ainsi SENEAL (158) rapporte 7 cas indiscutables observés en 2 ans.

I I

C L I N I Q U E

=====

Le tableau clinique réalisé dans les formes majeures est d'une grande richesse, associant à des degrés divers :

- un raccourcissement des membres
- des troubles articulaires
- une dysmorphie
- une cataracte
- des signes cutanés
- des anomalies viscérales dominées par les cardiopathies
- enfin une certaine fragilité en particulier aux infections

Mais seul l'examen radiologique affirmera le diagnostic.

1) RACCOURCISSEMENT DES MEMBRES

C'est le symptôme fondamental le plus fréquemment retrouvé : dans 131 cas sur les 188 colligés, soit dans 69 % des cas.

Sa traduction est variable . Nous avons dénombré :

- . micromélie rhizomélique symétrique : 63 cas (33%)
- . micromélie rhizomélique asymétrique : 42 cas (22 %)
- . raccourcissement isolé d'un ou 2 membres : 25 cas
(13 %)
- . micromélie non rhizomélique symétrique : 1 cas.

Dans 27 % des observations, il n'existait pas de raccourcissement.

Enfin, dans 4 % des cas, il n'était pas fait mention de l'absence ou de la présence d'un raccourcissement.

.A/ Micromélie rhizomélique

.....

Elle est souvent suffisamment évidente pour attirer d'emblée l'attention de l'observateur. Les mensurations la préciseront et serviront de repères ultérieurs. Mais des rétractions tendineuses et des troubles articulaires peuvent gêner les mensurations, les clichés radiologiques préciseront mieux alors le raccourcissement.

a) symétrique

Elle touche en règle générale les quatre membres et l'aspect est alors tout à fait comparable à celui de l'achondroplasie d'autant plus qu'il existe également dans cette chondrodystrophie un nez ensellé et une saillie des bosses frontales.

b) asymétrique

Dans ce cas le diagnostic de *M E P* peut être aussitôt évoqué. C'est là un caractère différentiel capital de l'achondroplasie.

.B/ Raccourcissement isolé d'un ou deux membres

.....

Il porte parfois sur le segment proximal ou plus souvent sur la totalité du membre qui est généralement un membre inférieur.

A ce raccourcissement peuvent être associés une incurvation diaphysaire et un élargissement métaphysaire.

.C/ Micromélie non rhizomélique

.....

Nous l'avons retrouvée seulement 1 fois (LAUGIER Obs.2)

.D/ L'absence de raccourcissement

.....

ne doit pas pour autant faire éliminer le diagnostic de *M E P*.

2) TROUBLES ARTICULAIRES

Ils sont fréquemment notés et parfois très précocement : 97 observations sur 188, soit 51 % des cas.

Leur absence est soulignée 41 fois.

Ils se traduisent par une raideur articulaire avec limitation des mouvements actifs et passifs : difficulté de l'extension en particulier.

Une ou plusieurs grosses articulations peuvent être atteintes , parfois celles des doigts et même le rachis.

La gêne articulaire est parfois telle qu'elle a pu faire évoquer une quadriplégie spastique (20) ou une arthrogripose (10).

Dans 3 observations (29, 162), on rapporte l'existence de nodules durs indépendants des plans superficiels. Ces rares formations nodulaires pourraient correspondre à l'extension des calcifications dans les tissus péri-articulaires.

On a proposé deux mécanismes à ce dysfonctionnement articulaire :

- soit une altération des parties molles : hypothèse la plus souvent retenue : fibrose des muscles et de la capsule. LUND (109) en 1943 a pu constater et décrire cette fibrose pour la première fois à l'examen histologique.
- soit une altération des surfaces articulaires avec modelé anormal des métaphyses et des épiphyses.

3) AUTRES ANOMALIES OSSEUSES

.. A/ Anomalies du massif facial

Elles sont retrouvées 108 fois, soit 57% de la totalité des

cas. Et on note dans notre observation, la majorité des anomalies décrites :

- ensellure nasale très fréquente (89 fois, soit 47 % des cas), avec aplatissement de la racine du nez, modification du plan des narines s'ouvrant dans un plan frontal avec asymétrie narinaire.

Les os propres du nez peuvent même manquer (119).

La perméabilité des fosses nasales est parfois très réduite (150) , et même l'introduction d'une sonde nasale impossible (148).

- hypoplasie du maxillaire inférieur avec rétrognathisme.
- hypertélorisme, épicanthus
- obliquité mongoloïde ou antimongoloïde des fentes palpébrales
- implantation basse des oreilles
- voûte palatine ogivale.

L'ensemble est souvent qualifié dans nombre d'observations de " facies mongoloïde ".

L'asymétrie retrouvée parfois au niveau des membres, peut également toucher le visage à type soit d'hémihypertrophie ou plus fréquemment d'hémihypoplasie du côté où le raccourcissement est le plus accentué (117 et SAUGIER Obs. 5).

.. B/ Modifications du crâne

Elles sont retrouvées 23 fois, soit dans 13 % des cas.

On souligne la rareté d'une macrocéphalie si fréquente dans l'achondroplasie. Cependant au cours de l'évolution , la croissance normale de la tête contraste avec le retard statural de ces enfants réalisant un aspect " petit corps-grosse tête ".

Parmi les anomalies du crâne parfois retrouvées , soulignons :
oxycéphalie (7,62) - microcéphalie (75, 112) - dolichocéphalie (21 , 49, 185)- brachycéphalie (152) - hydrocéphalie (48, 64, 140, 146 , 186)- saillie des bosses frontales (SAUGIER Obs. 1 & 5) - larges fontanelles (60, 80, 91, 153).

.. C/ Brièveté du cou

Elle est retrouvée 17 fois, soit dans 9 % des cas.

.. D/ Anomalies des extrémités

Elles sont retrouvées 67 fois, soit dans 35 % des cas.

1) - Malformations des doigts et des orteils

- . certains sont courts ou trop longs ou mal implantés (dans notre observation les pouces sont courts et implantés haut).
- . plusieurs peuvent être de la même longueur.
- . On note parfois une polydactylie, une syndactylie, adactylie.
- . Nous avons noté dans notre cas, un élargissement des extrémités des doigts des mains et des pieds, visible également sur les clichés radiologiques et un bombement des ongles. Nous n'avons retrouvé cette anomalie morphologique dans aucune autre publication.

2) - Anomalies des mains et des pieds

- mains courtes où en coup de vent cubital
- anomalies de la statique du pied
 - ... pieds bots, talus ou varus équin, uni ou bilatéral
 - ... DAMMAN dans une revue d'une vingtaine de cas collige 6 anomalies de ce type.

.. E/ Dysplasie des hanches

I) - Luxations de haanches

- elles sont retrouvées 26 fois, soit dans 13 % des cas et 13 fois chez les garçons.

- ces chiffres soulignent la fréquence particulière de la luxation des hanches chez ces enfants et dans le sexe masculin par rapport à la fréquence habituelle de cette affection dans la population générale.

- elles sont :

- . unilatérales ou bilatérales
- . primaires ou secondaires.

II) - Coxa-vara

- elle est fréquente mais seulement à un stade tardif de l'évolution.

.. F/ Cypho-scoliose

.....

- elle est retrouvée 34 fois, soit dans 18 % des cas.
- SAUGIER , qui l'a observée dans 4 de ses 5 observations l'estime beaucoup plus fréquente si la surveillance de l'enfant est suffisamment prolongée.
- elle est parfois notée dès le premier mois et due alors à une malformation des corps vertébraux : hémivertèbres sur-numéraires ou non , vertèbres déformées, aplaties, cunéiformes.
- à l'âge de la marche, elle peut répondre soit au mécanisme précédent, soit à une scoliose compensatrice lorsqu'existe une bascule du bassin par anomalie ilio-sacrée ou surtout une inégalité des membres inférieurs.
- cette scoliose devra être prévenue aussi souvent que possible car elle est responsable de déformations asymétriques du thorax qui grèvent lourdement le pronostic chez les enfants survivants.

4) MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES

VIALLEFONT et COSTEAU (177) en ont fait récemment une étude très complète.

A/ Cataracte

Retrouvée 57 fois, soit dans 30 % des cas.

- Cette cataracte est presque toujours congénitale et bilatérale.

Elle peut être toutefois plus accentuée d'un côté que de l'autre.

- Il s'agit, le plus souvent selon VIALLEFONT, d'une cataracte totale, mais parfois elle est nucléaire (60) ou polaire postérieure (95, 171). L'aspect de cette cataracte est généralement peu détaillé. Les rares études histologiques (60, 129) montrent une dégénérescence des fibres cristalliniennes avec accumulation des gouttelettes ou vacuoles considérées par NORDMANN et ROTH (129) comme artéfacts possibles.
- Le plus souvent congénitale, elle peut apparaître pendant toute la première année de la vie et même lorsque les calcifications sont en régression. Dans les rares cas d'unilatéralité initiale la bilatéralisation se vérifie en règle générale dans un délai bref. Ainsi ALLANSMITH (1) trouve chez son malade à l'âge d'une semaine une cataracte gauche, l'oeil droit étant normal ; alors qu'à 4 mois la cataracte est bilatérale. Cependant CURTH (41) a observé un malade qui présentait une cataracte gauche à la naissance et chez qui une cataracte droite n'a été constatée qu'à l'âge de 8 ans.

Elle est habituellement évolutive. Cette évolution peut même être très rapide. Dans le cas de NORDMANN et ROTH il n'y avait pas de lésion cristallinienne appréciable au 11ème jour, mais il existait une cataracte bilatérale symétrique avec densification cunéiforme à sommet antérieur au 22ème jour. Il

Il semble d'après ces auteurs que la cataracte évolue d'autant moins rapidement qu'elle est d'apparition plus tardive.

L'intervention ne semble pas se heurter à des difficultés particulières.

Exceptionnellement cette cataracte aurait régressé spontanément [91].

Il s'agit d'un élément de mauvais pronostic. En effet 45 % des enfants atteints de cataracte sont décédés alors que la létalité globale est de 36 %.

B/ Autres manifestations oculaires

- Conjonctivite , strabisme convergent , fibroplasie rétrolentale , mégalocornée , nystagmus , anisocorie , atrophie optique bilatérale ou associée à une cataracte , dacryocystite purulente.
- Quant au fond d'oeil il est presque toujours normal.

5) SIGNES CUTANES

Nous les avons retrouvés 70 fois, soit dans 37 % des cas. Pour VIALLEPONT, ils seraient de même fréquence que la cataracte.

Nous avons noté 33 fois la présence d'une cataracte parmi ces 70 cas.

THIEL (172) a insisté sur la combinaison, trop fréquente à son avis, pour être due au hasard, et d'une cataracte et d'une ichtyose. Il a d'ailleurs noté deux fois sur les 3 cas qu'il rapporte cette association.

Les lésions cutanées se rencontrent aussi bien dans les formes graves que dans les formes discrètes et paraissent bien n'avoir aucune signification pronostique péjorative.

Les aspects décrits sont très variés.

L'aspect le plus typique réalise dans une observation de THIEL une érythrodermie ichtyosiforme. Les lésions prédominent parfois du côté où le raccourcissement est le plus marqué quand il existe (172).

Cette erythrodermie ichtyosiforme s'améliore progressivement laissant toutefois une pigmentation en stries et en taches. Elle semble pouvoir également évoluer par la suite, comme le note ALLANSMITH, vers l'incontinentia pigmenti. Malgré leur rareté de tels cas ont un grand intérêt théorique : l'incontinentia pigmenti, souvent accompagnée de troubles oculaires, neurologiques et parfois d'une dystrophie osseuse, paraît bien relever elle aussi d'une atteinte embryonnaire très précoce.

Parfois c'est un tableau d'ichtyose pure ou d'hyperkératose ichtyosiforme.

Mais la peau peut n'être qu'épaissie, sèche, ou rugueuse.

Ailleurs, on note une hyperlaxité cutanée avec impression de peau "trop vaste" formant des plis autour des membres.

Ces divers aspects peuvent d'ailleurs s'associer ou se succéder

Des anomalies des phanères sont également signalées à type de cheveux, cils, sourcils rares et rudimentaires. On note même parfois jusqu'à des plages alopéciques (60, 84, 153).

6) LES SIGNES VISCÉRAUX

A/ - Cardiopathies congénitales

Nous avons noté 17 fois la présence d'une cardiopathie, soit dans 9 % des cas.

On relève avec une fréquence particulière :

- C.I.A. - C.I.V. - Canal artériel

- Truncus artériosus
- Sténose pulmonaire + C.I.V.
- Sténose pulmonaire + C.I.A.
- Complexe d'Eisenmenger.

Elles sont rarement rapportées comme cause directe de la mort mais sont certainement une cause favorisante essentielle :
sur les 17 cas, on dénombre seulement 3 survivants.

Ainsi 80 % des enfants porteurs de cardiopathies sont décédés, ce qui représente une léthalité particulièrement élevée.

B/ - Autres malformations rapportées.

- Rénales : Hydronéphrose congénitale (20 , 167)
.....
Kystes corticaux (95, 143)
Reins plurilobés (148).
Uretères courts (116).
- Digestives : Mégaoesophage (81)
.....
Hernie hiatale (4, 153)
Hernie diaphragmatique (3)
- Hernies pariétales : Inguinales ou ombilicales (43)
.....
- Macroglossie : SACREZ (150) la rend en partie responsable
.....
des troubles de la succion chez l'enfant
qu'il a observé.
- Surdi-mutité : RETETOFF (147) en rapporte deux cas.
.....

7) DEBILITE GENERALE

Elle est particulièrement évidente chez ces enfants. Il s'agit dans 37 % des cas de prématurés ou d'enfants hypotrophiques à terme.

Leur croissance staturo-pondérale est souvent retardée : ainsi l'observation extrême de SILVERMAN rapportant le cas d'un enfant ne pesant que 4 kilos à 19 mois.

JEUNE attire l'attention sur l'Acidose rénale observée dans son cas et se demande si elle n'intervient pas, tout en restant le plus souvent méconnue, dans la très grande léthalité de la maladie au cours de la première année.

La sensibilité particulière aux infections (30 fois sur 67, elles furent la cause directe de la mort) , ne reçoit pas d'explication probante. Les électrophorèses pratiquées n'ont jamais montré de déficit en gamma globulines.

Les malformations précédemment rapportées constituent très certainement un facteur aggravant.

III

EXAMEN RADIOLOGIQUE

=====

La dénomination de "*Maladie congénitale des Epiphyses Ponctuées*" (M E P) souligne bien l'importance de l'examen radiologique, sans lequel on ne saurait porter ce diagnostic.

Dans un certain nombre de cas la maladie est même sans traduction clinique.

Des radiographies de la totalité du squelette sont indispensables :

- les calcifications épiphysaires représentent le seul élément indispensable du diagnostic.
- Les manifestations de chondrodystrophie sont par contre inconstantes.

1) CALCIFICATIONS EPIPHYSAIRES MULTIPLES

- . A/ Elles intéressent uniquement les os à ossification enchondrale c'est-à-dire précédée d'une maquette cartilagineuse.

Les os plats, provenant directement du mesenchyme primitif (voûte crânienne, maxillaires, clavicules) sont en

principe toujours exempts de calcifications.

Une seule observation paraît faire exception (140).
PHILLIPS a noté un aspect granuleux des pariétaux et de l'occipital autour de la fontanelle postérieure.

. B/ Aspect

Elles se présentent comme de multiples ponctuations isolées ou confluentes, rondes ou angulaires, de taille variable.

On les a comparées à des " têtes d'épingles " ou à des " plombs de chasse ".

Mais elles peuvent atteindre la taille d'un noyau de cerise.

. C/ Topographie

Elles prédominent au niveau des épiphyses des os longs et en particulier fémurs et humérus.

Les os courts (tarse et carpe) sont fréquemment atteints.

La colonne vertébrale est souvent touchée également (notre cas), mais le rachis cervical est habituellement épargné.

La localisation au bassin (cartilage en Y, branche ischio-pubienne, beaucoup plus rarement crête iliaque) est également assez fréquente, ainsi que l'atteinte de la rotule.

Plus rarement on note une atteinte :

- . de l'omoplate : acromion et coracoïde (SAUGIER obs. 4 et 5).
- . du sternum (153, 162)
- . des cartilages costaux (153, 184)
- . des côtes avec prédominance pour l'arc postérieur et exceptionnellement l'arc antérieur (68)
- . des disques intervertébraux (24, 153)

- des métacarpiens, des métatarsiens, des phalanges (76) ; dans notre observation les phalangettes distales des deux mains sont atteintes.
- de la base du crâne avec des calcifications suprasellaires (65, 91, 153)
- des cartilages du larynx et de la trachée.

Cette atteinte a été retrouvée 13 fois soit dans 7 % des cas.

Dans un cas décrit par NELSON (128), un nourrisson a présenté une dyspnée néo-natale importante, vraisemblablement due à une sténose bronchique provoquée par des calcifications localisées autour des voies respiratoires.

D/ Dissémination

C'est leur caractère habituel, que nous avons retrouvé 140 fois, soit dans 74 % des cas.

Les calcifications prédominent souvent du côté où le raccourcissement est le plus important.

Mais il existe des formes très localisées atteignant par exemple uniquement le tarse (4, 43, 167).

E/ Retard osseux

L'âge osseux est relativement peu perturbé. Toutefois si l'ossification semble se faire normalement au niveau des épiphyses non atteintes, il existe par contre assez souvent un léger retard au niveau des épiphyses ponctuées, et d'autant plus qu'est associée une dysmorphie osseuse.

DAMMAN, dans le cas rapporté dans sa thèse, note un retard global de maturation osseuse : apparition des points tibiaux supérieurs à 5 mois seulement, à 8 mois absence de points fémoraux supérieurs.

.F/ Evolution radiologique

L'apparition des points d'ossification va modifier l'aspect des épiphyses et la disparition des calcifications initiales peut se faire à partir du 6ème mois environ selon deux modalités :

- . soit par résorption lente avec diminution de taille et effacement progressif ;
- . soit par intégration au noyau épiphysaire d'ossification normale. Elles se projettent alors sur le noyau lui donnant un aspect mûriforme.

2) LA DYSTROPHIE OSSEUSE

Est inconstante

A) les os longs

On peut constater :

Au niveau des diaphyses :

- une brièveté des diaphyses qui sont épaisses, trapues et parfois incurvées ;
- une asymétrie plus ou moins importante. Dans un cas de WYGODZKA (184) le fémur gauche était aplasique, réduit à 2 points dans la région métaphysaire ;
- une inégalité de longueur des deux os d'un même segment de membre : tibia plus grand que péroné dans le cas de DAMMAN ;
- enfin, un diastosis radio-cubital , ou tibio-péronier.

Au niveau des métaphyses :

- élargissement des métaphyses, d'où l'aspect

- " en haltère " ou " en champignon " qui, pour la majorité des auteurs commanderait les troubles articulaires et la limitation des mouvements ;
- obliquité anormale de la ligne d'ossification qui peut être irrégulière, voire dentelée.

B) Le Rachis

On peut observer à son niveau des malformations variées.

Nous avons noté 34 fois la présence d'une scoliose ou cypho-scoliose, soit dans 18 % des cas.

Certaines d'entre elles sont dues à des malformations évidentes, telles que corps vertébraux de taille inégale, déformés (cunéiformes, arrondis, aplatis); hémivertèbres, vertèbres supplémentaires, décalées ou absentes (36).

LYRAKOS (110) , à propos de son malade présentant une scoliose à convexité gauche avec forte courbure au niveau de D 10 et torsion franche, insiste sur la nécessité de corrections orthopédiques. Il préconise un redressement précoce avec fixation par des plâtres successifs et la gymnastique corrective.

Ces malformations s'aggravent encore, si elles ne sont pas traitées avant l'âge de la marche.

Les déformations thoraciques sont généralement secondaires.

C) Au niveau du crâne

La base , d'origine enchondrale, outre qu'elle peut être le siège de calcifications, notamment supra-sellaires, peut être verticalisée et la fosse postérieure peut être raccourcie.

Au niveau de la voûte parmi les modifications les plus fréquemment rencontrées, citons :

- larges fontanelles ;
- possibilité de bosses pariétales ou frontales ;
- lacunes congénitales des pariétaux.

Toutefois, les modifications du crâne sont ici infiniment moins fréquentes que dans l'achondroplasie.

D) Les radiographies des hanches

s'attacheront à dépister et à suivre l'évolution des luxations et subluxations si fréquemment associées.

I V

LES AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

=====

Ils sont très variés, aucun jusqu'à maintenant n'ayant relevé d'anomalie constante et vraiment significative.

1) RECHERCHE DE TROUBLES METABOLIQUES

A/ Métabolisme phospho-calcaïque

C'est le plus couramment étudié.

La calcémie
..... a été retrouvée élevée dans quelques observations :

- BLOXSOM (16) : 154 mgr
- BURTON (24) : 114 mgr
- SAUGIER obs.1 : 120 mgr

mais ces hypercalcémies ont été transitoires ou n'ont pas été vérifiées ultérieurement.

A l'inverse, on a d'ailleurs noté des hypocalcémies :

- PAUL (137) 79 mgr
- SAUGIER obs. 3 75 mgr , puis 100 mgr
- " obs. 4 68 mgr.

La phosphorémie
..... a toujours été trouvée normale.

La calciurie
..... a été moins souvent étudiée. Seuls JADOUL (80) et SAUGIER (obs. 3) signalent une hypercalciurie, le premier entre 5 et 10 mgr/kg/24 heures chez un nourrisson d'un mois, le second entre 6 et 8 mgr/kg/24 heures chez un nouveau-né. L'absorption intestinale du calcium d'après ces auteurs serait alors augmentée et le seuil rénal peut-être abaissé.

La phosphaturie
..... a donné des résultats très variables.

Les phosphatases alcalines ont été trouvées augmentées à plusieurs reprises :

- JOLLY (85) : 29 U K A
- BOROWSKY (18) : 72 U K A
- STUVE (166) : 42 U K A
- SAUGIER obs. V : 17 U B.

Dans notre cas, nous avons noté également une élévation modérée des phosphatases alcalines à 16,2 U K A. Mais la calcémie et la phosphorémie étaient normales.

B/ Muco-polysaccharides urinaires

Toutes les fois où leur dosage a été effectué, l'élimination s'est avérée normale qualitativement et quantitativement. Dans notre cas, nous n'avons noté que des traces non dosables.

Cependant en 1968, COHEN-SOLAL et MANDE (35) ont montré, après coloration par le P.A.S. et digestion salivaire, une plus grande charge des îlots de cartilage, supports des calcifications, en mucopolysaccharides neutres au moins en bordure, et par contre une plus grande pauvreté en mucopolysaccharides acides par rapport à la normale.

C/ Chromatographie des Acides aminés urinaires

SAUGIER n'a retrouvé aucune anomalie sur les 5 cas

qu'il rapporte dans sa thèse. RAYMOND-FOURNIL (146) signale chez un nouveau-né de 8 jours une forte élimination de 15 acides aminés où prédominent : lysine et glutamine . COMINGS (36) note également une élévation de l'excrétion urinaire en alanine, cystine, éthanolamine et surtout en acide glutamique.

D/ Les autres investigations métaboliques

Ionogrammes sanguins et urinaires, gaz du sang artériel, pH, sont normaux dans l'ensemble, mais il est de bonne règle de les pratiquer à la recherche d'une acidose hyperchlorémique bien étudiée par JEUNE et signalée par différents auteurs (31).

L'étude des protides sanguins à la recherche surtout d'une hypogamma-globulinémie capable d'expliquer la fréquence particulière des surinfections chez ces enfants, s'est toujours avérée normale.

L'urée sanguine est parfois élevée et la présence de néphrites hyperazotémiques signalée par différents auteurs justifie son dosage systématique ainsi qu'un examen du culot urinaire et une recherche de protéinurie.

Dans notre cas l'azotémie fût trouvée élevée à 0,55 gr/l une première fois à l'âge de 2 mois et normale à deux reprises ensuite (4 mois 1/2 : 0,28 gr/l. ; 8 mois : 0,15 gr/l.)

Une protéinurie a été également notée dans notre observation à deux reprises. Une 1ère fois à 0,76 gr./l. puis à 0,15 gr/litre, pour disparaître à l'âge de 8 mois.

2) RECHERCHE d'UNE ETIOLOGIE INFECTIEUSE

- N G F S et V S sont normales en dehors des surinfections.
- B W, test de NELSON : furent retrouvés une seule fois positifs par SACREZ :

(La mère au stade secondaire un mois avant l'accouchement avait été traitée par la Pénicilline. L'enfant n'était porteur d'aucun stigmate de syphilis congénitale).

- Toxoplasmose : une seule forme congénitale a été signalée.
- Listériose, coxsackies : recherches négatives.
- Rubéole : SAUGIER rapporte l'observation d'un enfant atteint d'une forme majeure de *M E P* ayant entraîné la mort à l'âge de 13 mois et dont la mère avait présenté une rubéole très probable au deuxième mois de la grossesse.

Certains auteurs évoquent encore cette hypothèse.

3) RECHERCHE DE TROUBLES THYRÓIDIENS

A) Chez les parents

Ils sont signalés chez la mère à plusieurs reprises :

- 2 cas d'hyperthyroïdie
- 3 cas d'hypothyroïdie

.. JOSEPHSON : thyroïdectomie subtotale chez la mère six semaines avant le début de la grossesse sans opothérapie ensuite, myxoedème net au cours du dernier trimestre. Aucun signe clinique ou radiologique d'hypothyroïdie chez l'enfant.

.. SAUGIER (cas n° 2) : mère hypothyroïdienne ancienne en rupture de traitement depuis 6 ans $1/2$ à la naissance.

.. UGLAND (175) : mère thyroïdectomisée 3 ans auparavant, traitement non précisé.

B) Chez les enfants

Le cholestérol total très souvent dosé a toujours été trouvé normal.

La fixation de l'Iode radioactif a été retrouvée abaissée à 2 reprises chez un malade observé par KREMENS ainsi que

chez d'autres membres de la famille.

- .. HASSLER (75) a noté une athyroïdie chez un enfant mort-né
- .. RETETOFF (147) note un goître avec élévation du P B I chez 4 enfants sur 6 issus d'un mariage consanguin. Deux de ces enfants (1 garçon et 1 fille) sont atteints de surdi-mutité et de *Maladie des Epiphyses Ponctuées*.

4) RECHERCHE d'ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

Effectuée de plus en plus fréquemment ces dernières années, elle a souvent été négative.

- .. SENECAI rapporte une observation de *M E P* associée à une trisomie 21.
- .. VALDMANIS (176) a étudié un courrisson de 2 mois associant *Maladie des Epiphyses Ponctuées* - tumeur sublinguale et retard mental.

L'étude du caryotype pratiqué chez cet enfant à partir de leucocytes sanguins et de fibroblastes provenant de la tumeur objective 45 chromosomes et une translocation B/D.

Tous les membres de cette famille avaient par contre un caryotype normal.

Dans notre cas nous avons retrouvé une délétion du bras court d'un chromosome C présente seulement au niveau de rares cellules, cependant les cartes chromosomiques des parents sont normales, nous n'y avons retrouvé en particulier aucune translocation.

5) AUTRES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

- E C G et E E G peuvent être indiqués s'il existe des troubles cardio-vasculaires ou neurologiques.
- Une U I V peut être effectuée à la recherche de malformations rénales.
- Une étude généalogique , si elle est possible, peut être très instructive.

V

FORMES CLINIQUES

=====

En 1953, JEUNE, à partir de 40 observations a classé la *Maladie des Epiphyses Ponctuées* en formes : majeures
intermédiaires
et mineures

cadre dépendant essentiellement du raccourcissement des membres et auquel se réfère toujours la majorité des auteurs.

	Formes majeures	Formes intermédiaires	Formes mineures
Micromélie Rhizomélique	Constante		
Asymétrie	Inconstante	constante	
Cataracte	Fréquente	Inconstante	Exceptionnelle
Troubles cutanés	Fréquents	Fréquents	Inconstants
Troubles articu- laires	Fréquents	Fréquents	Inconstants
Nombre total de cas : 188	105 (56%)	27 (14 %)	56 (30 %)
Nombre total de décès : 67	47 (70%)	7 (10 %)	13 (20 %)

La forme mineure semblait pour JEUNE purement radiologique.

Certaines observations ont cependant prouvé depuis que l'on pouvait y observer :

- un retard statural (13)
- des signes cutanés (64)
- une cataracte (172)
- une cardiopathie (13, 146)

Bien que le pronostic vital soit à l'évidence moins favorable dans la forme majeure : (44 % de décès) ; la léthalité affecte également les formes mineures. DAMMAN note 3 décès sur 8 cas de forme mineure ; SAUGIER : 9 sur 31 soit 29 %. Pour les 188 cas que nous avons colligés, nous trouvons 23 % de décès parmi ces formes mineures.

Dans les formes intermédiaires, le pronostic vital est relativement favorable, mais les séquelles osseuses dues au raccourcissement et les cypho-scolioses grèvent lourdement l'avenir de ces enfants.

V I

E V O L U T I O N

=====

Elle est dominée par trois constatations :

- la mortalité très élevée avant 18 mois ;
- la disparition progressive des calcifications
- la fréquence des séquelles notamment orthopédiques et oculaires.

1) LA MORTALITE

=====

67 enfants sont morts dont deux seulement après 18 mois, parmi les 188 observés, soit 36 %, alors que SAUGIER notait un pourcentage de mortalité de 41 %.

La diminution statistique de cette léthalité semble liée d'une part à une surveillance plus étroite des enfants atteints d'autre part sans doute également à un meilleur dépistage en particulier radiographique des formes mineures.

CAUSES de la MORT :

- infections 30 cas
 - .. pulmonaires 23 cas
 - .. urinaires 3 cas
 - .. miliaires tuberculeuses . 2 cas
 - .. méningite purulente 1 cas
 - .. staphylococcie 1 cas
- troubles nutritionnels 8 cas
- insuffisances cardiaques 4 cas
- syndromes hémorragiques 2 cas
- anoxies néo-natales 2 cas
- fausses routes 2 cas
- mort-nés 4 cas

Dans 15 cas, la cause n'est pas précisée.

Certaines causes sont intriquées, notamment infection et insuffisance cardiaque.

Deux remarques s'imposent donc encore actuellement :

- la fréquence des infections mortelles malgré l'absence d'anomalies vérifiées des immuno-globulines, de malformations broncho-pulmonaires qui n'ont jamais été retrouvées aux vérifications et l'apparition souvent retardée de scoliores dorsales importantes.
- les troubles de la nutrition peuvent être seuls en cause dans cette léthalité.

On outre, on peut souligner :

- . que 14 des 17 enfants qui étaient porteurs d'une cardiopathie sont décédés (soit 80 %).

- . que 30 des 57 malades porteurs d'une cataracte sont également décédés (soit 52 %)

II) LA REGRESSION DES CALCIFICATIONS

Tous les auteurs s'accordent à constater une régression des calcifications épiphysaires au cours de l'évolution de la maladie. Dans de rares cas, une extension des calcifications a cependant été observée pendant la première année, témoignant de la persistance du processus pathogène (25, 89, 153).

La régression commence en général vers l'âge de six mois, parfois plus tôt encore. D'abord assez rapide, elle se ralentit ensuite pour devenir totale entre la troisième et la quatrième année.

Néanmoins, nous avons trouvé 5 cas où la disparition était incomplète au-delà de cet âge :

- . ASANTI et HEIKEL (4) notent dans une de leurs observations la persistance de calcifications à l'âge de 5 ans qui sont totalement disparues 2 ans plus tard.
- . MAYER , obs. 1 (117) observe à 4 ans $1/2$ la persistance de calcifications aux genoux.
- . CASTIAUX a pu faire le diagnostic radiologique de *M E P* chez une enfant de 5 ans.
- . RETETOFF a pu également faire ce diagnostic chez 2 enfants de plus de 6 ans.

Les modalités évolutives des calcifications ont déjà été précisées au chapitre radiologique.

Rappelons que leur disparition se fait selon deux modes

- soit résorption lente et effacement progressif ,
- soit incorporation au noyau d'ossification normal.

En conséquence après l'âge de 4 ans, en règle générale tout diagnostic de *M E P*, devient impossible, puisque disparaît le signe pathognomonique de la maladie.

III) CHEZ LES ENFANTS SURVIVANTS

.. A/ La croissance osseuse

Les séquelles étaient considérées par JEUNE comme minimales. En fait sur 44 malades suivis au-delà de 18 mois, 7 seulement semblent ne pas présenter de séquelles osseuses (cf. tableau ci-joint).

On peut en tirer les conclusions suivantes :

- .1) les cypho-scolioses sont fréquentes, même lorsque primitivement le rachis paraissait normal.
- .2) lorsqu'existe une micromélie, elle peut s'améliorer mais laissera toujours des séquelles.
- .3) dans les formes mineures, les anomalies radiologiques des épiphyses (162, 179) et des séquelles cliniques sont possibles (32, 168, 178).

Par ailleurs, selon SAUGIER, les troubles de croissance paraissent davantage dépendre des altérations métaphysaires que du nombre des calcifications épiphysaires.

En définitive, les séquelles osseuses peuvent se traduire par :

- une hypotrophie staturo-pondérale, voire un nanisme (à 16 ans le malade de VINKE et DUFFY (179) ne mesure que 1 m 45).

		Symptomatologie initiale			Année d'observation	Séquelles
AUTEURS	Année	Micromélie Rhizomélie	Raccourcissement isolé	Autres signes		
1 THIEL cas 2	1969	-	-		1 a 1/2	Raccourcissement M I G
2 de MENIBUS	1969	+	+	Spina bifida némi-vertèbres	2 a 1/2	Cyphoscoliose avec rotation vertébrale. Déformation thoracique
3 LAUGIER cas 1	1969	+	+	Hémi-vertèbre D6	7 a	Nanisme . PC = 50 cm Cyphoscoliose
4 VIALLEFONT cas 2	1969	+	+	Encéphalopathie	13 a	Grabataire. Scoliose importante Micromélie rhizomélie avec raccourcissement humérus D. - Lésions articulaires
5 VIALLEFONT cas 1	1969	+	-	Cyphose. Vertèbres en diabolos	1 a 1/2	Cyphose
6 DAVID-COMINGS	1968	-	+	Absence vertèbre (D II)	15 a	Cyphoscoliose
7 CASTIAUX	1968	+	+		5 a	Cyphoscoliose.Nanisme
8 RETETOFF cas 1	1967	?	?		8 a	
9 RETETOFF cas 2	1967	?	?		12 a	

Symptomatologie initiale							
N°	AUTEURS	Année	Micromélie Rhizomélique	Raccourcisse- ment isolé	Autres signes	Année d'observa- tion	Séquelles
10	LISCHI-MENICHINI	1965	+	+	Lux. hanche G. Pied talus valgus cou court Macrocéphalie	6 a	Cyphoscoliose impor- tante (6 vertèbres dor- sales réduites à des lamelles osseuses)
11	CHRISTIAENS DUBOIS KUYTS	1965	-	-		2 a 1/2	Hypotrophie staturo- pondérale
12	BRISAUD	1965	-	-		2 a	Retard d'apparition des points d'ossifica- tion. Hypotrophie sta- turo-pondérale.
13	PALITSCH	1964	+	+		18 m	Cyphose persistante
14	SAUGIER cas 2	1964	-	-	Cyphoscoliose	20 m	Cyphoscoliose. Déforma- tion thoracique. Asymétrie + + des MS et MI
15	SAUGIER cas 4	1964	+	+	Cyphoscoliose	3 a 2 m	Cyphoscoliose - Défor- mation MIG
16	ASANTI-HEIKEL cas 3	1963	-	-		7 a	Scoliose. Raccourcis- sement jambe et bras gauche
17	MICHEL DEBUQUOIS	1963	+	+		18 m	Scoliose + + petite taille

		Symptomatologie initiale					
°	AUTEURS	Année	Micromélie Rhizomélique	Raccourcisse- ment isolé	Autres signes	Année d'- observa- tion	Séquelles
8	CARPENTIER-DINI	1963	+	-			MI court. Coxa vara. Scoliose
9	FRITSCH	1963	+	-	Cyphoscoliose		Nain, cyphoscoliose
10	PAUL	1963	-	+		9 a	MID raccourci. Coxa Vara D. Scoliose
11	JERRE	1962	-	+		3 a	Petite taille genu valgum
12	GINGOLD-IVANOVA	1962	-	+		4 a	Cyphoscoliose
13	BURTON	1962	+	+		7 a	Coxa vara D. MID rac- courci. Incurvation AB droit
14	DELOBEL	1961	-	+	Luxation hanches	2 a 1/2	
15	WENZL	1961	-	+		8 a 3 m	Raccourc. jambe G.
16	SILVERMAN	1961	-	-		13 a	Grand (1m73) mais trou- bles radiologiques des épiphyses
17	ALLANSMITH	1959	+	-		4 a 5 m	Raideur hanches. Petite taille

		Symptomatologie initiale			Année d'observation	Séquelles
AUTEURS	Année	Micromélie Rhizomélique	Raccourcisse- ment isolé	Autres signes		
8 KASER	1957	+	+		2 a 9 m	Micromélie rhizomélique. MID raccourci. Cyphoscoliose
9 PHILIPS	1957	-	+		3 a 4 m	Raccourcissement MID
0 GOFFIN	1957	-	-		3 a 1/2	
1 SARDI	1956	+	-	Coxa bilat.	3 a	Amélioration
2 DEHLECKER	1955	-	-		21 m	Malposition des extrémités
3 SELAKOVITCH	1955	-	+		11 a 2 m	MID raccourci.- Scoliose
4 COCCHI	1950	?	?		11 a 1/2	MID raccourci.
5 SWOBODA	1950	-	-		4 a	Raccourcissement MID.
6 BROEDON		+	-		4 a	Déformation vertébrale
7 WINKE & DUFFY	1947	-	-		16 a	Petite : 1,45 m. Troubles radiologiques des épiphyses

N°	AUTEURS	Année	Symptomatologie initiale			année d'observation	Séquelles
			Micromélie Rhizomélique	Raccourcisse- ment isolé	Autres signes		
38	VINKE & DUFFY	1947	-	-		18 a	Grand : 1,90 m. Troubles radiologiques des épiphyses
39	VINKE & DUFFY	1947	+	+			Cyphoscoliose. Flexum genou et hanche droits. Lux. int. rotule D.
40	RAPP	1943	-	-		4 a	?
41	RAPP	1943	-	-		4 a	?
42	RAPP	1943	-	-		6 a	?
43	BURCKARDT	1938	+	+		21 a	MID raccourc. Cyphoscoliose naine : 1,30 m. Lux. hanches
44	HUNERMANN	1931	+	+		2 a	Scoliose. Coxa vara D. - Genu valgum

- un raccourcissement d'un membre (23, 24, 34, 137, 140, 157, 167, 172) ou d'un segment de membre (VIALLEFONT rapporte dans une de ses observations un raccourcissement de l'humérus droit - ASSANTI et HEIKEL notent dans un de leurs cas une jambe gauche plus courte de 5 cm par rapport à la droite chez un enfant de 8 ans).
- une cypho-scoliose avec possibilité de retentissement thoracique et ses risques cardio-respiratoires lointains.
- des déformations de hanches : coxa-vara, luxations et déformations variées qui peuvent évoquer les séquelles de l'ostéochondrite.
- genu valgum, gêne articulaire, persistance d'incurvations diaphysaires.

.. B/ SEQUELLES EVOQUANT une DYSPLASIE POLYEPIPHYSAIRE

SILVERMAN a rapporté 3 observations de *Maladie des Epiphyses Ponctuées* authentiques et qui, à son avis, ont évolué secondairement comme des dysplasies épiphysaires, mais asymétriques.

Il souligne l'analogie des symptômes communs de la *M E P* et de la dysplasie polyépiphysaire et émet l'hypothèse qu'il pourrait s'agir d'une seule et même maladie. En fait, le diagnostic de dysplasie polyépiphysaire est fait à un âge ou celui de *M E P* n'est habituellement plus possible, en raison de la régression des calcifications.

Ces maladies ont en commun :

- l'ensellure nasale - la fréquence du nanisme -
- le retard dans l'ossification - les séquelles radiologiques et des antécédents héréditaires fréquents de petites tailles ou de déformations.

Cependant on doit observer avec SAUGIER que :

- .. l'asymétrie si fréquente dans la *M E P* ne se rencontre pratiquement jamais dans la dysplasie polyépiphysaire.
- .. les cypho-scolioses sont beaucoup plus fréquentes dans la *M E P*.
- .. les signes cutanés et la cataracte ne sont retrouvés dans la dysplasie polyépiphysaire qu'à titre exceptionnel.
- .. par ailleurs cette maladie se transmet sur le mode dominant et parfois sur le mode récessif autosomique.
- .. et surtout des dysplasies polyépiphysaires ont été radiographiées dans l'enfance sans qu'on retrouve la moindre calcification épiphysaire anormale (MAROTEAUX).

Il est difficile de résoudre ce problème nosologique. On ne peut que rapprocher les troubles de l'ossification enchondrale de la *M E P* du vaste groupe des dysplasies polyépiphysaires caractérisées par un défaut et des irrégularités du développement des épiphyses, des métaphyses et des corps vertébraux, mais en soulignant leur asymétrie.

IV) EVOLUTION DES TROUBLES ASSOCIES

Chaque anomalie associée à la *M E P* a une évolution propre qui pose, à chaque fois, des problèmes particuliers.

A) La CATARACTE

Elle nécessite une intervention (discision plutôt qu'extraction) qui doit être faite assez tôt, pour qu'il n'y ait pas de retentissement sur l'éveil psychomoteur de l'enfant.

B) TROUBLES CUTANES

Les lésions cutanées régressent habituellement dès les premières semaines. Cependant dans certains cas, elles peuvent persister, plus ou moins atténuées, ou se succéder dans des types différents. Ainsi ALLANSMITH signale une *incontinentia pigmenti* succédant à l'âge de 4 ans à une érythrodermie ichtyosiforme.

C) TROUBLES ARTICULAIRES

Ils régressent dans la grande majorité des cas, mais peuvent parfois nécessiter un traitement chirurgical (section de brides aponévrotiques) ou orthopédique (gouttière plâtrée).

D) DEBILITE GENERALE

Au delà de 18 mois, le pronostic vital devient beaucoup plus favorable. On relève 2 décès seulement après 18 mois sur 67 connus.

E) TROUBLES PSYCHO-MOTEURS

Dans la majorité des cas, le développement psychomoteur a été normal. Lorsqu'un retard est signalé (158, 176, 178) on retrouve le plus souvent l'existence d'une cataracte ou de troubles majeurs associés entravant à l'évidence l'éveil de l'enfant.

VII

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

=====

Le diagnostic de *M E P* est généralement peu discutable au stade initial tout au moins, pour peu que l'on pense à radiographier l'enfant. En effet, dans la majorité des cas, l'aspect ponctué caractéristique suffit à confirmer ou à établir le diagnostic.

Cependant peuvent être discutés :

1) AVANT l' EXAMEN

A/ L'Achondroplasie

C'est le diagnostic le plus souvent évoqué devant un nouveau-né présentant une micromélie rhizomérique et une ensellure nasale.

Mais l'asymétrie, la cataracte, les troubles cutanés manquent toujours. Les troubles articulaires sont possibles mais n'atteignent jamais l'intensité et la diffusion qu'ils revêtent dans la *M E P*. Enfin, la macrocéphalie si fréquente dans l'achondroplasie est exceptionnelle dans la *M E P*.

Si la chondrodystrophie est très semblable dans les deux maladies, il manque toujours dans l'achondroplasie les calci-

fications ponctuées. En outre, le rachis et la base du crâne y sont très différents :

possibilité de cyphose mais jamais de scoliose ;
réduction des espaces interpédiculaires de L₁ à L₅
Raccourcissement de la base du crâne et élargissement de la voûte.

Le pronostic est bien différent : pas de risque léthal dans les premiers mois, mais persistance d'un nanisme sévère et possibilité de deux complications particulièrement redoutables : les difficultés obstétricales et les paraplégies. Enfin, il s'agit d'une maladie se transmettant sur le mode dominant autosomique.

B/ Le syndrome d'ELLIS - Van CREVELD

mériterait aussi d'être discuté associant :

- . un nanisme mais prédominant sur les segments moyens et distaux des membres ;
- . des anomalies des mains et parfois des pieds en particulier polydactylie ;
- . des altérations cutanées ;
- . et, dans la moitié des cas, une malformation cardiaque.

Sa transmission est récessive autosomique.

Mais dans la *M E P* on n'observe pas cette prédominance distale ou moyenne du raccourcissement, ni les altérations unguéales (ongles mal développés, minces, cassants) et dentaires (implantation anarchique) si fréquentes ici. En outre, la cataracte manque toujours dans le syndrome d'ELLIS - Van CREVELD, et là encore les clichés radiographiques éliminent rapidement le doute.

C/ Le Mongolisme

a été parfois le premier diagnostic soulevé devant le facies un peu "particulier" d'un certain nombre d'enfants. En fait ce diagnostic est le plus souvent rapidement rectifié. Dans un cas cependant il ne le fut qu'à l'âge de 10 mois (111).

L'association des deux maladies a cependant été décrite (158).

D/ Le myxoedème congénital

a pu également être évoqué devant un retard staturo-pondéral (43). On envisagera ultérieurement les caractères radiologiques différentiels de cette affection.

2) APRES L'EXAMEN RADIOLOGIQUE

A/ La dysgénésie épiphysaire de l'hypothyroïdie

.....

Ce diagnostic a été soutenu pendant plusieurs mois et particulièrement difficile à éliminer dans le cas rapporté par DAMMAN.

.. 1) Dysgénésie épiphysaire

Elle est observée dans la grande majorité des cas de myxoedème. C'est ici le noyau d'ossification qui au lieu d'être dense et homogène, apparaît sous la forme de multiples centres séparés : l'aspect fragmenté, tacheté, irrégulier, rappelant celui de la M E P.

Toutes les épiphyses peuvent être atteintes mais à cette dysgénésie s'associent :

- un retard de maturation osseuse constant même dans les hypothyroïdies discrètes.

- et les modifications sont symétriques, strictement localisées au noyau épiphysaire.

.. 2) Certains aspects radiologiques sont communs :

Au niveau du rachis :

- . persistance de la forme ovale du corps vertébral.
- . persistance d'une encoche à la face antérieure des corps vertébraux
- . déformation en coin des vertèbres lombaires.

Au niveau du crâne : la base est raccourcie par défaut de développement du sphénoïde.

.. 3) par contre la densification du squelette, en particulier crânio-facial a été notée dans 80 % des cas d'hypothyroïdie. Alors que des anomalies de ce type n'ont été trouvées que deux fois dans la M E P (SAUBIER : 306, 3 - PUTSCHAR ,

En outre, le P B I et la fixation d'Iode radioactif doivent permettre le diagnostic. Et dans les cas incertains, le traitement d'épreuve reste le meilleur critère d'une hypothyroïdie.

B/ Les Ostéochondrites

Elles n'intéressent que quelques extrémités osseuses, voire une seule, et sont généralement découvertes plus tardivement que la M E P.

C/ L'Ostéopécilie

Elle est exceptionnelle et de découverte plus tardive. Le plus souvent sans traduction clinique, elle associe parfois

des lésions cutanées à type de dermato-fibrose lenticulaire ou de kératose palmo-plantaire.

Elle se traduit radiologiquement par des taches denses, lenticulaires, siégeant exclusivement à l'intérieur de l'os au niveau des métaphyses et épiphyses des os longs. L'os iliaque et l'omoplate sont souvent intéressés. Les vertèbres sont indemnes de toute anomalie. Enfin les taches surviennent dans de l'os minéralisé, et non pas dans le cartilage comme les calcifications de la *M E P*.

Elle se transmet sur le mode dominant.

3) UNE FOIS LES CALCIFICATIONS DISPARUES

On ne peut souvent qu'évoquer rétrospectivement une *Maladie des Epiphyses Ponctuées* devant une cypho-scoliose, une coxa-vara, un raccourcissement des membres surtout s'il est asymétrique, ou des anomalies des extrémités.

L'ostéochondrite peut alors donner des aspects analogues de même que la dysplasie polyépiphysaire qui, pour certains auteurs, on l'a vu, ne serait que le prolongement de la *M E P* (SILVERMAN).

VIII

ETUDE ANATOMO - PATHOLOGIQUE =====

Les examens anatomiques ont été nombreux étant donné la grande létalité de la maladie. Dans certains cas, ces examens ont été effectués à la suite de biopsies.

Comme l'indique MONTLOUIS (125), il convient d'étudier les cartilages, les lignes d'ossification, les calcifications, les lésions périarticulaires et également les lésions viscérales associées.

Parmi les études détaillées les plus récentes, il est bon d'isoler celles réalisées par GEERING (65) en Allemagne et COHEN-SOLAL (35) en France.

1) LES LESIONS DE CHONDRODYSTROPHIE -----

Il semble que les chondroblastes soient rarement touchés, mais il existe des plages de dégénérescence et des îlots de nécrose de la substance fondamentale entourée comme dans d'assez nombreuses observations de cellules géantes.

La ligne d'ossification est floue, irrégulière, très

étroite. Le cartilage hypertrophique est notablement réduit. Le cartilage sérié l'est également et il est mal orienté. Les vaisseaux venant de la diaphyse pénètrent sans ordre à travers des cellules cartilagineuses non ordonnées. On décrit des bandes fibro-conjonctives partant du périchondre qui seraient spécifiques des lésions achondroplasiques. L'ossification membraneuse est désordonnée et les lésions sont dans l'ensemble comparables à celles rencontrées dans l'achondroplasie.

II) LES CALCIFICATIONS

Elles sont disséminées des surfaces articulaires à la ligne d'ossification, de formes et de dimensions variées, réalisant une calcification en " nuage " ou en grains (125).

De leur étude anatomique et histochimique COHEN-SOLAL et SARRUT retiennent les éléments suivants :

A/ Au niveau des îlots ou nodules

- Il existe tous les stades de transition entre les îlots les plus modifiés et le cartilage normal, soit d'un îlot à l'autre, soit dans le même îlot.
- l'aspect généralement concentrique des lésions, avec lésions maxima en périphérie.
- la structuration possible, rayonnée du cartilage environnant et plus rarement du nodule lui-même.
- les aspects de stries concentriques parfois observées.

Tous ces éléments suggèrent évidemment l'existence d'un centre organisateur au centre de l'îlot.

B/ La constance de la proximité d'axes conjonctivaux vasculaires

généralement anormaux par l'abondance et la texture du tissu conjonctif, fait retenir également la place privilégiée de ces plages entre le nodule de cartilage anormal et la surface du cartilage.

III) EN DEHORS DES LÉSIONS FONDAMENTALES

Les auteurs ont pu faire d'intéressantes constatations.

Dans les cas où elles ont été examinées, les glandes endocrines se sont montrées normales dans l'ensemble.

Toutefois, GEERING signale la présence de calcifications au niveau de l'hypophyse et HASSLER l'absence de glande thyroïde dans un cas.

BRIGGS et YACOVAK (20, 185) ont constaté des lésions de la valvule mitrale.

KUCSKO (93) a noté des kystes rénaux bilatéraux.

SWOBODA (167) a trouvé une hydronéphrose.

JAROUSSE (82) a constaté un mégaoesophage.

IV) ÉVOLUTION DES LÉSIONS ANATOMIQUES

Elle n'a jamais pu être précisée dans une même observation, par des examens répétés. Cependant HASSLER et SCHONENBERG (75, 155) à partir des divers aspects que revêtent les calcifications sur une même coupe ont proposé de considérer trois stades évolutifs qui seraient autant d'étapes du processus de résorption de celle-ci :

- petites calcifications dans un cartilage non modifié par ailleurs ;
- dépôts calcaires entourés de cellules géantes et d'ostéoclastes ;
- dépôts entourés outre ces cellules, de tissu conjonctif et de vaisseaux.

Certains auteurs (63, 148) considèrent également l'hypervascularisation décrite dans les parties malades comme une réaction de résorption des calcifications.

Toutes ces constatations anatomo-pathologiques ont été pour certains auteurs à l'origine de leurs hypothèses pathogéniques.

I X

E T U D E P A T H O G E N I Q U E

Elle reste seulement ébauchée.

... 1) - Pour les uns les calcifications sont un processus cicatriciel témoin de lésions préexistantes. Ainsi BURCKARDT et HUNERMANN (23, 79) pensent que les calcifications seraient un processus de guérison d'aires cartilagineuses marquées et nécrosées.

BIONDETTI et COCCHI (14, 34) font de l'hypervascularisation au niveau des cartilages un des éléments essentiels de la *Maladie des Epiphyses Ponctuées* et rattachent les précipitations calcaires aux troubles de la nutrition du cartilage.

... 2) - Pour : JEUNE, BLOXSOM, HASSLER, SCHONENBERG (16, 75, 84, 155), les calcifications sont au contraire primitives et se comportent comme des corps étrangers autour desquels se constituent pour tenter de les résorber de véritables granulomes envahissant le cartilage et entravant l'ossification enchondrale normale : d'où la chondrodystrophie.

- ... 3) - La forme clinique dépendrait pour certains auteurs (153) de la date à laquelle commence à agir l'agent pathogène :
- à un stade précoce il touche à la fois le squelette, le cristallin et la peau ;
 - plus tardivement, il respecte les dérivés de l'ectoblaste et même certaines épiphyses déjà fortement organisées.
- ... 4) - Pour COHEN-SOLAL la constatation d'îlots de dysmaturation au niveau des calcifications évoquerait un trouble métabolique, un blocage enzymatique à un moment donné par un agent indéterminé.

Ce mécanisme pourrait expliquer aussi bien l'atteinte multiple de plusieurs organes, que d'un seul, les formes frustes ou importantes en fonction du nombre de cellules en activité à ce moment précis.

Pour ces auteurs, la régression habituelle des lésions témoignerait du fait que la perturbation en cause n'est que passagère ou qu'elle est susceptible d'être corrigée ultérieurement.

En fait, il faut reconnaître que la raison profonde des précipitations calcaires échappe à tous les auteurs.

X

ETUDE ETIOLOGIQUE

~~Les causes de la Maladie des Epiphyses Punctuées~~

La cause de la *Maladie des Epiphyses Punctuées* demeure jusqu'à présent indétectée.

Deux hypothèses sont envisagées :
celle d'une maladie héréditaire
et celle d'une embryopathie.

Une foetopathie semble pouvoir être exclue en raison de la notion de malformations associées indiquant un trouble précoce de la mé-
nogénèse.

1) DONNEES GENETIQUES

A) Toutes les races et les deux sexes peuvent être touchés.

B) Des anomalies chez les ascendants sont notées 16 fois sur 188,
soit 8,5 % des cas :

- BATEMAN : bras courts chez le grand-père maternel et la mère
- JORUP : anomalie digitale identique chez le père et l'enfant

- MAITLAND : phalanges rudimentaires chez le père des 2 enfants atteints.
- HUNERMAN : cuisses courtes chez le père
- JOSEPHSON : nez en selle chez la mère ;
- JADOUL : grand'tante maternelle naine et cyphotique.
- SILVERMAN : grand-père paternel petit, MI courts, buste long, nez en selle
- KREMENS : la mère et un cousin germain ont une cataracte congénitale unilatérale, 2 jeunes oncles, nés d'un deuxième mariage du grand-père paternel présentent des cataractes.
- ASANTI et HEIKEL : mère porteuse d'une cataracte congénitale droite
- PALITSCH : luxation de la hanche chez la tante maternelle ;
- MAYER : luxation congénitale de la hanche chez le grand-père maternel et la grand'tante maternelle. Pied bot chez le grand-oncle maternel ;
- MAYER obs.2: Malformations des pieds et des hanches à la naissance chez une nièce maternelle. Oncle paternel petit ;
- COHEN-SOLAL: parents petits, père 1,50 m.
- LISCHI-MENICHINI : grand-père et tante paternelle porteurs d'une luxation de la hanche. Le père présente une ichtyose ;
- GEERING : parents et grands-parents paternels petits,
- Notre cas : père, oncles, grand-père et grands-oncles paternels présentent un nez malformé (cf. chap. III)
A noter en outre qu'un des oncles paternels est porteur d'une cardiopathie et de pieds bots.

On retient à la suite de cette énumération que les antécédents malformatifs se rencontrent aussi bien du côté paternel (6 fois) que maternel (7 fois). Dans trois cas, il y a des antécédents à la fois paternels et maternels. Il s'est agi 2 fois de formes importantes : l'enfant dont COHEN-SOLAL rapporte l'observation est décédé à l'âge de un mois, il s'agissait d'une forme majeure avec cataracte, signes articulaires, cutanés, dysmorphie, anomalies des extrémités et cypho-scoliose. Il n'existait pas de consanguinité.

Le cas 2 de MAYER présentait également une forme majeure avec asymétrie, cataracte avec microphthalmie, signes cutanés, dysmorphie, scoliose et anomalies des extrémités.

Dans le cas rapporté par KREMENS, il s'agissait d'une forme intermédiaire mais avec des signes cutanés, dysmorphie et anomalies des extrémités.

C) Une Consanguinité proche est notée dans 10 cas (7, 38, 80, 95, 108, 119, 126, 147, 173, 174) soit dans 5,30 % des cas.

L'étude génétique n'a pu être retrouvée dans toutes les observations publiées, mais de toutes façons le taux de consanguinité de 5,30 % est nettement supérieur à celui rencontré dans la population normale.

L'observation la plus typique est rapportée par RETETOFF. Cet auteur note que sur 6 enfants issus d'un mariage consanguin, deux présentent un syndrome associant surdi-mutité, goitre avec élévation de l'iode protéique et syndrome des épiphyses ponctuées; deux autres présentent uniquement des troubles thyroïdiens, et enfin les deux derniers sont normaux. Il fait également remarquer que quatre autres enfants issus d'un premier mariage non consanguin de la mère sont normaux. Ce fait peut évidemment plaider en faveur d'un mode de transmission autosomique récessif appuyé par le fait que les parents avaient un phénotype normal.

D) Les cas multiples survenus dans une même fratrie sont au nombre maximum de 33 pour 15 fratries. (4, 59, 65, 76, 82, 92, 112, 131, 143, 144, 147, 161, 171, 179).

.. 18 cas sont de diagnostic certain

.. 15 sont probables mais non radiologiquement vérifiés.

E) Nous avons essayé de chiffrer l'incidence de la maladie chez les frères et sœurs, d'après les observations où la composition de la famille était précisée :

Dans 80 familles répondant à ce critère, 98 enfants sur 269 frères et sœurs (total des enfants comprenant également ceux atteints de *M E P*) sont atteints de *M E P* certaine ou probable, soit :

36 % d'enfants atteints (certains + probables)

On peut donc conclure que :

- . 1/ le taux de consanguinité de 5,3 % (10 cas sur 188) est un taux supérieur à celui rencontré dans la population normale ;
- . 2/ les cas multiples dans des fratries comportant aussi des enfants sains (notamment l'observation de RETÉ(OFF)) plaident en faveur d'une transmission familiale et l'on admet généralement qu'elle se fait sur le mode récessif autosomique.

Il est évidemment difficile par la seule étude des publications existantes de *M E P* d'affirmer que les malades présentaient une ascendance saine et encore moins qu'ils ont eu une descendance saine. Toutefois le mode de transmission autosomique récessif est suggéré chez les malades atteints de *M E P* par

- un pourcentage voisin de 25 % dans les fratries étudiées

- un taux de consanguinité plus élevé que dans la population normale.

II) DONNEES EN FAVEUR d'UNE EMBRYOPATHIE

- A/ Les troubles thyroïdiens

Ils sont précisés 8 fois.

1) Chez les parents (5 observ.)

- En dehors des observations de BURCKARDT et de STUVE qui signalent une hyperthyroïdie maternelle, les 3 autres cas laissent présumer un grave déficit en hormone thyroïdienne durant la grossesse (SAUGIER Obs. 2 - UGLAND - JOSEPHSON). La thyroïde foetale ne devenant fonctionnelle qu'à partir de la 14ème semaine GAXEN (in JOSEPHSON et ORIATI) pense qu'un tel déficit hormonal maternel peut induire des malformations foetales.
- Expérimentalement COULAND et ROCHON-DUVIGNEAUD ont observé 3 cas de cataracte congénitale chez des lapereaux dont la mère avait subi une irradiation thyroïdienne. Sans doute peut-on objecter qu'une irradiation n'est pas toujours aussi localisée qu'on le voudrait.
- Mais LANGMAN et Van FAASSEN ont obtenu des cataractes chez des rats dont la mère avait subi une thyroïdectomie partielle avant la fécondation.

2) Chez les enfants (3 observations)

Trois auteurs notent l'association *M E P* et troubles thyroïdiens (75, 94, 147) comme on l'a déjà vu au sous chapitre les autres examens complémentaires.

- B/ Maladie infectieuse ou absorption de médicaments dans la grossesse.

On sait que pour les embryopathies, en dehors de quel-

ques circonstances tératogènes connues et bien précisées, l'étiologie est souvent difficile à démontrer.

1) Maladie infectieuse

On note :

- a) RUBEOLE probable au deuxième mois de grossesse dans un cas (SAUGIER obs. 1) avec forme légère et éphémère ;
- b) TOXOPLASMOSE : une seule forme congénitale a été signalée (66).
- c) Le seul cas de SYPHILIS fut observé en 1950 ; la mère avait des stigmates secondaires un mois avant l'accouchement et avait été traitée par la pénicilline : l'enfant n'était porteur d'aucun symptôme de syphilis congénitale ;
- d) DIVERSES AFFECTIONS :
 - infection " grippale sévère " au 3ème mois avec menace d'avortement (95) ;
 - angine avec fièvre et retentissement rénal au 3ème mois de grossesse (51) ;
 - une salpingite (9) ;
 - une pyélonéphrite gravidique sévère à rechutes (CHRISTIAENS obs. 1)

2) Absorption de médicaments

On sait d'après GIRDUD que des micromélie rappelant l'achondroplasie ont été observées après administration d'insuline, acide borique, sulfamides chez le poulet et des cataractes par excès de Vitamine A. LANDAUER note par ailleurs que ces malformations sont nettement atténuées lorsque l'incubation a lieu en présence d'un excès d'oxygène.

ARCANGELI s'est particulièrement attaché à cette question car la mère de l'enfant dont il rapporte l'observation avait reçu une thérapeutique salicylée durant les premiers mois de la

grossesse. Il rappelle certains travaux de LARSON qui ont montré que l'administration d'acide salicylique à une (petite) souris gravide de 2 semaines a provoqué chez les embryons respectifs de graves altérations squelettiques et oculaires. WARKANY - toujours selon ARCANGELI - a également avancé l'hypothèse tératogène de l'acide salicylique par son action sur le métabolisme des mucopolysaccharides.

Parmi les observations colligées , on souligne l'absorption de médicaments au cours de la grossesse dans quelques cas :

- Phénacétine, Sels d'Or , Hydrocortisone (17)
- diurétique sulfamide (142)
- antimigraineux au 2ème mois (11)
- acide salicylique durant les premiers mois (ARCANGELI)
- Progestérone injectable (39, 110).

A vrai dire, leur rôle tératogène éventuel est absolument impossible à préciser.

(Dans notre cas, la mère a reçu au terme de 2 mois et 1 semaine pour vomissements incoercibles : neuroleptiques, barbituriques, Vitamine C, polyvitamines, Buscopan).

- C/ Troubles nutritionnels

1) Carences vitaminiques

On sait que chez l'animal (GIROUD) les carences vitaminiques peuvent entraîner des malformations :

- la carence en vitamine A peut perturber le développement des cloisons du coeur ,
- la carence en riboflavine ou vitamine B₂ provoque chez le rat des micromélie avec syndactylies.

Nous avons retrouvé 3 cas où une carence vitaminique pourrait éventuellement être en cause :

- une polynévrite éthylique grave chez la mère (SACREZ)
- éthylisme chez la mère avec placenta hypertrophique à la naissance (SAUGIER obs. 3)
- éthylisme chez la mère (103)

2) *Lésions placentaires*

L'hypoxémie foetale qu'elles entraînent pourrait peut être se comporter comme un facteur favorisant.

On retrouve :

a/ Infarctus placentaire et toxémie

Signalés à 4 reprises :

- .. MOSEKILDE Obs. 2 : albuminurie
- .. SILVERMAN Obs. 1 : mère de l'enfant mort-né, décédée 2 semaines plus tard d'H T A et insuffisance rénale
- .. GAMBA et BORGHERINI : 15 jours avant l'accouchement : syndrome éclamptique et placenta d'aspect dégénératif.
- .. DELOBEL Obs. 1 : nombreux infarctus placentaires.

b/ Hydramnios

Signalés à plusieurs reprises (13, 109, 148) ROVEICENTA attache une certaine importance à l'obstruction des fosses nasales dans l'explication de ce phénomène. On sait d'ailleurs que l'hydramnios est très fréquent chez les divers malformés et nombre de *M E P* sont associées à des malformations.

En faveur d'une embryopathie, on relève donc :

- 1) La multiplicité des lésions, et tout particulièrement certaines associations malformatives telles que :
 - ... cataracte + cardiopathie congénitale ;
 - ... ou cataracte + microphthalmie ;
 - ... ou encore la localisation des lésions osseuses à un seul membre, voire à une moitié du corps
- 2) L'allure régressive des troubles comme si le trouble primitif se situait très tôt dans la vie embryonnaire et que les anomalies de la période post-natale représentaient une phase de réparation.
- 3) Le fait que l'expérimentation chez l'animal peut reproduire par carence ou excès médicamenteux ou hormonaux des malformations retrouvées dans la *M E P*.

La M E P n'est-elle alors qu'un syndrome relevant d'étiologies variées, avec des facteurs génétiques ou des facteurs embryopathiques et d'expression très particulière au niveau du cartilage et du cristallin ?

YACOVAK faisait déjà remarquer que cartilage et cristallin avaient en commun leur nutrition par diffusion. Il faut noter que seul COHEN-SOLAL signale dans son étude histochimique, à propos d'un cas, une plus grande surcharge en mucopolysaccharides neutres et une plus grande pauvreté en mucopolycaccharides acides que normalement.

Quant aux études chromosomiques, elles ne révèlent généralement pas d'anomalies. On retrouve seulement une translocation B/D avec 45 chromosomes (176) , une Trisomie 21 (158) et une mosaïque (notre cas).

Il est impossible de répondre actuellement de façon affirmative à ces diverses questions et on ne peut que conclure avec SAUGIER que la seule certitude réside en un trouble précoce de la vie embryonnaire dont la cause précise nous est encore inconnue. Le caractère génétique de l'affection reste hautement probable.

CONCLUSION

La Maladie des Epiphyses Ponctuées est une affection rare. Environ 187 cas ont été publiés depuis l'observation princeps de CONRADI en 1914, dont une trentaine de cas français.

Nous rapportons une observation personnelle dont le diagnostic a été fait à la naissance. L'enfant fût suivi par la suite jusqu'à l'âge de huit mois. Il s'agit, si l'on se réfère à la classification de JEUNE, d'une forme mineure car sans micromélie rhizomélisque, ni troubles cutanés, ni oculaires, ni cardiaques, ni cypho-scoliose. Les calcifications radiologiques atteignent les tarses, les régions épiphysaires fémorales supérieures, les phalangettes distales des doigts des mains et le rachis dorso-lombaire. Il s'y associe une brachymétacarpie du premier métacarpien des deux mains.

Les examens complémentaires pratiqués ont montré transitoirement :

des phosphatases alcalines, une azotémie et une albuminurie modérément élevées.

L'étude de la carte chromosomique a montré l'existence d'une mosaïque avec délétion d'un bras court du chromosome 12.

Parmi les 187 cas relevés dans la littérature, nous n'avons jamais retrouvé cette anomalie chromosomique.

Cette étude nous a permis de faire une revue générale de la maladie dont nous avons essayé de dégager un tableau concernant la clinique, l'évolution, le diagnostic différentiel, l'anatomo-pathologie et l'étiologie aussi complètement que possible.

Le tableau clinique est variable et associe à des degrés divers et de façon non obligatoire :

- un raccourcissement des membres typiquement à prédominance rhizomélisque mais qui peut être isolé, absent ou ne pas être plus marqué sur les extrémités distales.
- une cataracte uni ou bilatérale.
- des troubles articulaires avec limitation des mouvements.
- des signes cutanés revêtant , dans la forme la plus classique, l'aspect d'une érythrodermie ichtyosiforme.
- des malformations viscérales dont la plus fréquente est la présence d'une cardiopathie.

Les calcifications ponctuées sont indispensables au diagnostic. Elles intéressent les os d'ossification enchondrale et prédominent au niveau des épiphyses des os longs. Il s'y associe fréquemment une chondrodystrophie. Elles régressent toujours totalement et le plus souvent avant 4 ans.

Aucune anomalie biochimique constante n'a été retrouvée. Des anomalies chromosomiques sont signalées seulement à 2 reprises en dehors de notre cas. Dans un cas il s'agit de l'association à une Trisomie 21 et une autre fois d'une translocation B/D non retrouvée chez les parents.

Les formes cliniques sont nombreuses. Nous insisterons

surtout sur deux formes :

- .. les formes frustes dont le diagnostic est presque une surprise radiologique. Le fait qu'elles passent souvent inaperçues fausse la fréquence absolue et la fréquence relative de la maladie.
- .. les formes graves, d'évolution généralement mortelle et associées à d'autres malformations.

L'évolution est marquée :

- par la mortalité encore très élevée (36 % avant 18 mois).
- par les séquelles orthopédiques très nombreuses (retrouvées dans 84 % des cas revus au delà de 18 mois) : nanisme, cypho-scoliose, raccourcissement des membres, coxa-vara. Ces troubles osseux se rencontrent même dans les formes mineures.
- par l'apparition parfois retardée de certaines lésions.

Une cataracte peut ainsi apparaître au cours de la première année et une cypho-scoliose à l'âge de la marche.

C'est dire l'importance de la surveillance de ces enfants durant les premières années de la vie.

Dans certains cas le *Maladie des Epiphyses Ponctuées* évolue comme une dysplasie polyépiphysaire non symétrique et on a pu rapprocher cette affection du groupe complexe des dysplasies spondyloépiphysaires.

L'étiologie de la maladie est encore inconnue. Cependant les statistiques que nous avons pu établir plaident en faveur d'un mode de transmission héréditaire récessif, mais la multiplicité des lésions ne permet pas d'éliminer formellement l'hypothèse d'une embryopathie.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALLANSMITH M. et SENZ E.
Chondrodystrophie Congénita Punctata (Conradi's Disease)
Review of literature and report of case with unusual
features.
... Am. J. Dis. Child. 1960, 100, 109-116
- 2 - ARCANGELI A.
On a case of chondrodystrophia calcificans congénita.
... Arch. Ital. Pédiatr. (Ital.) 1966, 24, 18-28
- 3 - ARMALY M.F.
Ocular involvement in chondrodystrophia calcificans
congenita punctata.
... Arch. Opht. Chicago. 1957, 57, 4, 491-502
- 4 - ASANTI et HEIKEL P.E.
Chondroangiopathia Calcareo or Punctata.
... Annales Paediatricae Fenniae Helsinki. 1963, 9, 4,
280-289.
- 5 - BAFFI et POSTERARO.
Su di un Caso di Condrodistrofia Calcificante Congenita.
... PEDIATRIA Napoli. 1965, 73, 1, 180-186
Radios.

- 6 - BARDIER, GAY, AUBAN et COMBES
Communication d'un cas de maladie des épiphyses pointillées à la Société de Pédiatrie de Toulouse, séance de novembre 1957.
- 7 - BATEMAN D.
Two cases and specimens for a third case of punctate épiphiseal dysplasia.
... Pro. Roy. Soc. Med. 1936, 29, 745-746
- 8 - BATEMAN D.
Two cases and specimens for a third case of épiphysal dysplasia punctularis.
... Brit. J. Child. Dis. 1939, 36, 219-220.
- 9 - BEDFORD H.
Chondrodystrophia Calcificans Congenita.
... J. of Ped. 1953, 42, 474.
- 10 - BENEDETTI G.B., CANEPA G. et PALISSA A.
Calcareous or punctate chondroangiopathy.
... Min. Ortop. 1961, 12, 865-872
- 11 - BERGSTEDT J. et KARLEN K.
Chondroangiopathia calcarea seu punctata (chondrodystrophia calcificans congenita).
... Montschr. Kindernk. 1954, 102, 7, 347-349.
- 12 - BERREY H. et KIMBALL C. H.
Chondrodystrophia calcificans congenita
... J. of Ped. 1953, 42, 4, 474-477.
- 13 - BETOULIERES P., BALMES J., LOUSTEAU J.A. et CHARAFFEDINE C.
La maladie des épiphyses pointillées.
... J. Radiol. Electrol. 1963, 44, 120-122.
- 14 - BIONDETTI P., ZENNARO R.
Chondroangiopathia calcarea seu punctata.
... Radiologica 1954, 10, 325-352.
- 15 - BLATT M., ZELBES M. et GOODFRIEND I.
Epiphysal dysgenesis associated with cretinism. In a premature infant.
... Am. J. Dis. Child. 1944, 67, 480.

- 16 - BLOXSOM A. et JOHNSTON R.A.
Calcinosis Universalis with unusual features.
... Am. J. Dis. Child. 1938, 56, 103-109.
- 17 - BODIAN E.L.
Manifestations cutanées de la maladie de Conradi
(chondrodystrophie congénitale ponctuée).
... Arch. Of Derm. déc. 1966, 94, 6, 743-748
- 18 - BOROVSKY M.P. et ARENDI J.
Chondrodystrophia calcificans congenita.
... J. of Ped. 1944, 24, 558-567.
- 19 - BOSSIR et PISANI G.
Stippled epiphyses in a newborn infant without
micromelia.
... Brit. J. Radiol. 1954, 27, 449-452.
- 20 - BRIGGS J., EMERY J. et ILLINGWORTH R.
Congenital stippled epiphyses.
... Arch. Dis. Child. 1953, 28, 139, 209-212.
- 21 - BROGDON B.G. et CROW N.E.
Chondrodystrophia calcificans congenita.
... Amer. J. Roentgenol. 1958, 80, 443-448.
- 22 - BRYCHDAC V.
Chondrodystrophia calcificans congenita.
... Acta chirurgiae Orthop. Traumat. Czechosl.
1956, 23, 6, 328-351
- 23 - BURCKARDT E.
Ein Fall von chondrodystrophia fetalis calcarea.
... Schweiz. Med. Woch, 1938, 68, 330-334.
- 24 - BURTON I.F. et DEVINE H.W.
Chondroangiopathia calcarea seu punctata.
... Am. J. Roentgenol. 1962, 88, 470-475
- 25 - CADERAS de KERLEAU J., BALMES J., LOUSTAU J.A. et VIALA J.L.
Maladie congénitale des épiphyses ponctuées
... Cah. Coll. Med. Hop. Paris 1962, 3, 741-745

- 26 - CADORINI S.
Chondrodystrophia calcificans congenita. Case report
and review of literature.
... Friuli Med. Juil-Aug. 1968, 23, 487-513
- 27 - CAFFEY J.
Pediatrie X-Ray Diagnossis.
... Year BOOK Publishers, Chicago. 1957, 777.
- 28 - CAPDEVILLE R.
Les aspects radiologiques du myxoedème de l'enfant à
propos de 100 Cas.
... Mémoire pour le certificat d'études spéciales
d'électroradiologie. Université de Paris. 1965
- 29 - CARPENTIER-DINI.
Maladie des épiphyses ponctuées. Contribution à l'étude.
... Thèse, PARIS. 1963, 897, 72.
- 30 - CARRASCO AZEMAR.
Dysplasia epiphazia puncteada.
... Acta Iber. Radiol. Cancerol. 1954, 3, 10
- 31 - CASTIAUX P.
Un cas de chondrodystrophie calcifiante congénitale.
Maladie congénitale des épiphyses ponctuées.
... Acta. Orthop. Belg. Mai-Juin, 1968, 34, 3,
395-406.
- 32 - CHRISTIAENS L., DUBOIS O. et NUYTS J.P.
La maladie congénitale des épiphyses pointillées (à
propos de deux observations).
... Pédiatrie, juil-août 1965, 20, 5, 617-620.
- 33 - CLEMENT R.
La maladie congénitale des épiphyses pointillées.
... PM 1961, 69, 2701.
- 34 - COCCHI U.
Chondroangiopathia calcarea seu punctata lehrbuch der
Rohtgendiagnostik (Schinz, Baensch, Friedl, Uelinger),
1952, I, 2ème partie, P. 662 - Traduit en Français.
... Traité de radiodiagnostic. Delachaux et Niestlé,
1956, I, 677

- 35 - COHEN-SOLAL J.
Un cas de forme majeure de maladie des épiphyses ponctuées avec étude histologique.
... Ann. Ped. (Sem. Hôp. Paris) 2 nov. 1968, 44, 45, II, 697-705.
- 36 - COMINGS D.E., PAPAIZIAN C. et SCHOENE H.R.
La maladie de CONRADI (chondrodystrophie calcifiante congénitale, épiphyses pointillées congénitales).
... J. of. Ped. Janv. 1968, 72, 1, 63-69.
- 37 - CONRADI.
Vorzeitiges auftreten von knochen und eigenartigen verkalhungskernen bei chondrodystrophia foetalis hypoplastica.
... Jahrb. Kindernhk. 1914, 80, 86-97
- 38 - COTE P.E.
Observations sur la chondrodystrophie épiphysaire ponctuée.
... Laval Med. 1955, 20, 4, 481-489
- 39 - COUETTE I.
Etude sur la chondrodystrophie calcifiante congénitale ou dysplasie chondrocalcinotique ectodermique.
... Thèse Lyon, 1953, 114, 73.
- 40 - COUCLIN E.J., GUARE H.T. et MOSKIVITZ A.J.
Chondrodystrophia calcificans congénita.
... J. Bone. Joint. Surg. 1950, 32, 4, 938-942.
- 41 - CURTH H.O.
Follicular atrophoderma and pseudo-pelade associated with chondrodystrophia calcificans congénita.
... J. Invest. Dema. 13, 1949, 223-247.
- 42 - DAMEL A.
Glaucoma in Conradi's Syndrome.
... Arch. Ophtal. B. Air. Janv. Fev. 1966, 41, 4-6
- 43 - DAMMAN M.
A propos d'un cas de maladie congénitale des épiphyses pointillées.
... Thèse PARIS, 1968, 115, 74.

44 - DAYER L.

Le syndrome d'ELLIS VAN GREVELD : une forme de dysplasie chondroectodermique. Discussion des limites de l'affec-
tion.

... Supplém. Ann. Paediatr. 1960, 73, 34-37.

45 - DEBRE R. et LELONG M.

Pédiatrie. Glande thyroïde par J.C. JOB 13ème partie 1585.

... Editions Médicales Flammarion 1961.

46 - DEFAUW N. et MASSA J.M.

Cataracte congénitale associée à la maladie des épiphyses pointillées.

... Bull. Soc. Belge opht. 1962, 131, 411-420.

47 - DE LANGE C. et JANSSEN.

Chondrodystrophia calcificans congenita als onderdeel van aangeboren.

... Fwifhingen. Maandschr. Kindergencesk. 1949, 17, 67.

48 - DELOBEL L.

Chondrodystrophia calcificans congenita.

... Maandschr. Kindergencesk. 1961, 29, 277-293.

49 - DI CAGNO L. et NIGRO N.

Le osteocondropatie embrionarie.

... Min. Ped. 1960, 12, 51-52.

50 - DIETRICH.

Festschr. Med. Akademie Köln. 1915, 122.

51 - EBEL D. et KEUTH V.

Extreme mikromelie bei chondrodysplasia calcificans congenita, zugleich ein Beitrag zur actiologie.

Zitschr. Kinderhk. 1959, 82, 59-63.

52 - FAIRBANK H.A.T.

Some general disease of the skeleton.

... Brit. J. Surg. 1927, 15, 120-142

53 - FAIRBANK H.A.T.

Generalized disease of the skeleton

... Proc. Roy. Soc. Med. 1935, 28, 1611-1619

- 54 - FAIRBANK H.A.T.
Dysplasia épiphysialis punctata-Synonyms : stippled epiphyses, chondrodystrophia calcificans congenita (Hünemann).
... J. Bone. Joint. Surg. 1949, 31-B, n° 1 - 105-122
- 55 - FAIRBANK H.A.T.
An atlas of general affections of the skeleton.
... E. and S. Livingston. EDIMBURG. 1951, 1, 91-110
- 56 - FANCONI G.
Über generalisierte knochenerkrankungen im kindersalter.
... Helv. Paediatr. Acta. 1947, 2, 3, 32.
- 57 - FIGUEROA C.J. et RANGEL P.L.
Un caso de condrodistrofia calcificante congenita.
... Bolet. Med. Hosp. Infant. 1956, 13, 4, 819-823.
- 58 - FORD. G.D., SCHNEIDER M. et BRANDON J.R.
Congénital stippled epiphyses.
... Pediatrics, 1951, 8, 380-392.
- 59 - FORNI S.
Familial congenital cataract, calcifying chondrodystrophy (Disease of spotten epiphyses).
... Ophthalmologica 1960, 139, 322-329.
- 60 - FRANCOIS J.
Les cataractes congénitales.
... MASSON ed. Paris 1959, 352-364.
- 61 - FRANK W. et DENNY M.B.
Dysplasia epiphysialis punctata. Report of a case and review of literature.
... J. Bone Joint Surg. 1954, 36-B, 1, 118-122.
- 62 - FRAZER F. et SCRIVER J.B.
Hereditary factor in chondrodystrophia. Calcificans congénita.
... New Engl. J. Med. 1954, 250, 7, 272-277.
- 63 - FRITSCH H. et MANZKE H.
Beitrag sur chondrodystrophia calcificans § (CONRADI HUNERMANN Syndrome).
... Arch. Kinderhk. 1963, 169, 3, 235-254.

- 64 - GAMBA BORTHERINI.
La malattia delle epifisi puntate.
... Acta paediatrica Latina 1966, 19, 1, 18-30.
- 65 - GEERING P.
Chondrodystrophie calcifiante congénitale. Observation d'un cas dans un cas de mort foetale à la 33ème semaine de la grossesse.
... Gynéacologia 1965, 160, 3, 166-182.
- 66 - GEKLE D.
Problème de la chondrodystrophie calcifiante.
... Arch. F. Kinderh. Déc. 1963, 169, 3, 267-273
- 67 - GEYMAN M.J.
A unusual manifestation of epiphyseal and joint pathology in a newborn infant.
... Am. J. Roentgenol 1931, 26, 868-870
- 68 - GINGOL' D A.I. et IVANOVA L.I.
Congénital multiple punctate epiphyseal dysplasia vestn. Rengenol.
... Radiol. 1962, 37, 63-65
- 69 - GINGOL'D A.I. et IVANOVA L.I.
Congénital multiple point epiphyseal dysplasia.
... Fed. Proc. (transl. Suppl.). 1963, 22, 2, part II, 373-375.
- 70 - GOFFIN P.
Sur un cas de maladie des épiphyses pointillées ou calcinose foetale épiphysaire.
... Thèse, Lille 1957.
- 71 - GUBERN SALISACHS L.
Chondrodistrofia calcificans congenita.
... Acta. Pediatr. Espan. 1957, 15, 171, 197-202.
- 72 - GUBERN, SALISACHS, CLARET, COROMINAS I et DOMENECH-CLAROS A.
Condodistrophia calcificans congenita.
... Bol. Soc. Catal. Ped. 1958, 19, 21-26
- 73 - GREBE H.
Zschr. Kinderh. 1952, 71, 243-267

- 74 - GUNSCHERA H.
On chondrodystrophia calcificans connata.
... Med. Welt. Oct. 1966, 43, 2298-2301.
- 75 - HASSLER et SCHALLOCK.
Chondrodystrophia calcificans congénita.
... Monatschr. Kinderkn 1940, 82, 133.
- 76 - HAYNES E. et WAGNER W.M.
Chondrodystrophia calcarea seu punctata. Review and
a case report.
... Radiology 1951, 57, 4, 547-550.
- 77 - HILLIARD C.
A case of chondro-osseous dystrophie with punctata
epiphyseal dysplasia.
... Brit. J. Radiol. 1943, 16, 144-146.
- 78 - HORANSKY.
Chondrodystrophia calcificans congenita in an infant.
... Ceskoslovenska Pediatrie Praha 1965, 20, 9, 798-799
- 79 - HUNERMANN C.
Chondrodystrophia calcificans congénita als abortive
form der chondrodystrophie.
... Zeitschr. Kinderhk. 1931, 51, 1-19.
- 80 - JADOUL R.
Congenital disease of the stippled epiphyses.
... Acta. Paediatr. Belg. 1961, 15, 207-222
- 81 - JAROUSSE J., KERNEIS J.P., LERAT M.F., HERVOUET F. et CAVELLAT L.
Un cas de maladie congénitale des épiphyses pointillées.
... Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. avr-Mai 1958, 10, 2,
203-205.
- 82 - JAROUSSE J., LERAT M., SORIN A., KERNEIS J.P., HERVOUET F. et CAVELLAT.
A propos d'un cas de maladie congénitale des épiphyses
pointillées.
... J. Radiol. Electrol. Janv-fév. 1959, 40, 1, 2;99-100

- 83 - JERRE T.
Dysplasia épiphysialis punctata.
... Acta. Orth. of Scand. 1962, 32, 315-323.
- 84 - JEUNE M., LARBRE F., CARRON R. et COUETTE I.
La maladie congénitale des épiphyses pointillées ou calcinose foetale épiphysaire chondrodystrophiante.
... Arch. Franç. Ped. 1953, 10, 9, 914-942
- 85 - JOLLY H.
Dysplasie épiphysaire ponctuée.
... Proc. Roy. Soc. Med. Mars 1951, 44, 3, 227.
- 86 - JORUP S.
Fall con chondrodystrophia congenita calcificans.
... Acta. Radiologica 1944, 25, 580-586
- 87 - JOSEPHSON B.M. et ORIATTI M.D.
Chondrodystrophie calcifiante congénitale. Rapport d'un cas et revue de la littérature.
... Pediatrie sept. 1961, 28, 3, 425-435.
- 88 - KAMPF E.
Chondrodystrophia calcificans congenita.
... Zeitschr. Kinderhk. 1939, 61, 124-126.
- 89 - KAPLAN M. et WEILL J.
Maladies osseuses constitutionnelles.
... PARIS 1966 - L'expansion scientifique française.
- 90 - KARLEN A.G. et CAMERON J.A.P.
Dysplasie épiphysaire ponctuée.
... J. Bone Joint Surg. Mai 1957, 39, 2, 293-301.
- 91 - KASER H.
Chondrodysplasia calcificans congenita.
... Schweiz. Med. Wschr. 1957, 87, 2, 676-690
- 92 - KASS A.
Chondrodysplasia calcificans congenita.
... Acta. Paediatr. 1955, 44, 103-139.

- 93 - KAUFMANN J.
Chondrodystrophie calcifiante congénitale.
... Mschr. Kinderh. Oct. 1965, 113, 10, 589-591
- 94 - KREMENS W., ORLOFF Tl. et RICHMAN E.M.
Congenital calcificans chondrodystrophy. A case report
with considerations of etiology.
... J. Albert Einstein Med. Center 1955, 3, 4, 136-144.
- 95 - KUCSKO K.
Zur frage der formalen genesi der sogenannten chon-
droangiopathia calcarea seu punctata (Uehlinger-Cocchi).
... Wien Klin Wschr. 1958, 70, 17, 308-311.
- 96 - KWIRCH H.
Zur kentniss der sonder formen der chondrodysplasia
(chondrodystrophia) foetalis in besonderen der chon-
drodysplasia calcificans congenita.
... Osterr. Zschr. KinderhK. 1950, 4, 165-180.
- 97 - LAMY M. et MAROTEAUX
Les chondrodystrophies genotypiques.
... L'expansion ed. Paris, 1960.
- 98 - LAMY M.
Le diagnostic des nanismes chez le nouveau-né.
... Méd. Infant. 1962, 69, 387-393.
- 99 - LANE S.W.
Roentgennography manifestations of the cartilaginous
dysplasia.
... Am. J. Médical. Sciences 1960, 240, 5, 636-670
- 100 - LAND F.J. et PRIESEL R.
Uber chondrodystrophia calcificans congenita. Forschun-
ger und forschender und tiroler arzteschule.
... Innsbrück 1945, 161.
- 101 - LAUGIER T.
Maladie des épiphyses ponctées. A propos de deux ob-
servations.
... Pédiatrie sept. 1969, 54, 6, 723-732.

102 - LAUNOIS B.

La dysplasie épiphysaire ponctuée ; cause d'inégalité de longueur des membres inférieurs.
... P.M. 1962, 70, 607.

103 - LEDOUX-LEBARD G., ROUSSY J. et LAURENT Y.M.

Les ostéopathies condensantes systématisées.
... Progrès Médical, 1961, 4.

104 - LEFEBVRE

Les maladies osseuses constitutionnelles. Les dysplasies spondylo-épiphysométaphysaires.
... Revue du rhumatisme et des maladies ostéoarticulaires 1964, 31, 12, 753-759.

105 - LEFEBVRE J. et GUY E.

Maladie des épiphyses pointillées.
... E.M.C. Traité de radiodiagnostic II, 1957, 31, 132, 10.

106 - LIESS G.

Zur chondrodystrophia calcificans congenita.
... Fortschr. Geb. Röntgenstr. Verein. Röntgenprax. 1954, I, 61-65

107 - LISCHI G. et MINICHINI G.

L'évolution clinique et radiologique de la chondropathie calcifiante congénitale.
... Helvet. Paed. Acta. Juil. 1967, 22, 3, 289-301

108 - LIGHTWOOD R.C.

Congenital deformities with stippled epiphyses and congenital cataract.
... Proc. Roy. Soc. Med. 1931, 24, 564-566

109 - LUND E.

Metaphyseal dysplasia.
... Proc. Roy. Soc. Med. 1943, 36, 23-381

110 - LYRAKOS A.

Tableau pathologique de la chondrodysplasie calcifiante congénitale.
... Zschr. Orthop. Mai 1969, 106, 2, 379-393

111 - MACKETH R.C.

Mongoloid features with normal chromosomes, dysplasia epiphysealis punctata.

... Proc. Roy. Soc. Med. Sept. 1967, 60, 894-895

112 - MAITLAND D.G.

Punctate epiphyseal dysplasia occurring in two members of the same family.

... Brit. J. Radiol. 1939, 12, 91-94

113 - MANDE R.

Sur une observation de maladie des épiphyses ponctuée avec lésions anatomo-pathologiques particulières.

... Arch. Franç. Ped. Oct. 1968, 25, 8, 957-958

114 - MAROTEAUX P.

Communication personnelle 1964

... (d'après SAUGIER)

115 - MAROTEAUX P.

Chondrodystrophia avec troubles de la croissance en longueur des os.

... E.M.C. Appe. Loc. 14023 ALO

116 - MARTIN C.L.

Polydysplasie congénitale rare : chondrodystrophie calcifiante ponctuée hypoplasie musculaire avec dysplasie cutanée de la paroi abdominale et malformation sévère du tractus urinaire.

... Arch. Françaises de Pédiatrie Paris 1966, 23, 2, 245-246

117 - MAYER, WOLLENSAK, DAMEROW

Beitrag zur chondrodystrophia calcificans congenita.

... Zeitschrift Für Kinderheilkunde Berlin 1964, 110, 2, 219-225

118 - MEADOW S.R.

Caractères mongoloïdes avec chromosomes normaux. Dysplasie épiphysaire ponctuée.

... Proc. Roy. Soc. Med. Sept. 1967, 60, 9, 894-895

119 - MELNICK J.C.

Chondrodystrophia calcificans congenita (chondrodys-
plasia epiphysialis punctata, stippled epiphyses).
... American Journal of children 1965, 110, 2, 218-225

120 - MENICHINI G. et DERIU L.

La chondroangiopathia calcarea o punctata (contributo
clínica-radiologica).
... Min. Pediatr. 1959, II, 407-415

121 - MENIBUS C.H.

La maladie congénitale des épiphyses ponctuées.
... Revue médicale Norm. Février 1969, II, 2, 133-141.

122 - MICHEL J., DESBUQUOIS G. et CASTAING J.

A propos de la maladie congénitale des épiphyses ponc-
tuées (un cas).
Réunion internationale de Radiologie Pédiatrique,
Paris, mai 1963.

123 - MIESCHER G.

Atypische chondrodystrophia typus morquino, kombiniert
mit follicular atrophodermia.
... Dermatologica 1944, 89, 38-40.

124 - MILCOU S.M., PITIS M., STANESCO V., IONESCO V. et GOTTLIEB H.

Etudes histologique et histochimique de la biopsie
du cartilage de croissance dans divers cas de troubles
du développement.
... Ann. Ped. SHP, 1962, 38, 3430-3438.

125 - MONTLOUIS H.

Contribution à l'étude de la maladie congénitale des
épiphyses pointillées.
... Thèse Toulouse, 1961, 32, 168.

126 - MOSEKILDE E.

Stippled epiphyses in the newborn and in infants.
... Acta Radiol. 1952, 37, 3-4, 291-307

127 - MULLER A.

Les troubles multiples héréditaires de l'ossification
des épiphyses.
... Zschr. Orthop. 1930, 69, 3, 257-281.

- 128 - NELSON WAIDO E.
Traité de Pédiatrie, 7° éd. WB Saunders Company, USA,
... Trad. Franç. N. Gofstein. ed. Maloine, Paris,
1961, 1398-1401.
- 129 - NORDMANN J.
A propos des cataractes post natales précoces.
... Arch. Opht. (Paris) 1965, 25, 43-46.
- 130 - NORDMANN J. et ROTH A.
Examen biomicroscopique de deux nouveaux cas de cataracte
post natale précoce (maladie des épiphyses pointillées,
Galactosémie congénitale).
... Bull. Soc. Opht. France 1965, 65, 3, 225-232.
- 131 - OEHLECKER G.
Zur chondrodystrophie calcificans congenita.
... Med. Klinik 1955, 31, 1294-1296.
- 132 - PALITZSCH.
Ein weiterer fall von chondrodystrophia calcificans
congenita.
... Arch. für Kinderheilkunde Stuttgart 1964, 171,
79-83.
- 133 - PARISEL F.
Troubles des épiphyses de croissance.
... Bruxelles Med. Mars 1948, 28, 13, 683-686
- 134 - PAPARELLA-TRECCIA R. et RAMPOLDI A.
La condrodistrofia calcificante congenita.
... Atti SIOG. 1947, 32, 52.
- 135 - PAPARELLA-TRECCIA R. et RAMPOLDI A.
La condrodistrofia calcifiante congenita.
... Ortop. Traum. APP. Mot. 1948, 16, 75.
- 136 - PAUFIQUE E.
Cataracte de la calcinose foetale polyéphysaire chondro-
dystrophiante (maladie des Epiphyses pointillées).
Cataracte de la galactosémie.
... Bull. Mem. Soc. Franç. Opht. 1954, 67, 42-44.

137 - PAUL L.W.

Punctate epiphyseal dysplasia (chondrodystrophia calcificans congenita). Report of case with nine years period of observation.

... Am. J. Roentgenol 1954, 71, 6, 941-946

138 - PAUL S.S RAO P.L., MULLICK P. et KALLIANA P.

A case of chondrodystrophia calcificans congenita.

... Arch. Dis Childh 1963, 38, 632-635.

139 - PETIT P. et BEDOUELLE J.

Epiphysites ponctuées congénitales.

... EMC Appareil locomoteur. 1955, 15-200 E, 3-4.

140 - PHILIPS L.

Chondrodystrophia calcificans congenita.

... New-Zeland Med. J. 1957, 56, II, 22-27.

141 - PICHOT-JANTON, COUTEL Y., JEZEQUEL Ch. et JARRIAU Ph.

Maladie congénitale des épiphyses pointillées.

... Soc. Franç. Ped. Réunion de l'Ouest 19 Mai 1963
in - Arch. Franç. Ped. 1964, 21, 4, 501.

142 - POITOUT M.

Maladie des épiphyses ponctuées.

... Med. Inf. Août-sept. 1968, 75, 7, 464-465.

143 - PUTSCHAR W.G.J.

Chondrodystrophia calcificans congenita (dysplasia epiphysialis punctata).

... Bull. Hosp. Joint dis. 1951, 12, 514-527.

144 - RAAP G.

Chondrodystrophia calcificans congenita.

... Am. J. Roentgenol. 1943, 49, 77-82.

145 - RANSOME KUTI.

Chondrodystrophia congenita punctata in an African Child

... West African Medical Journal 1965, 14, 2, 69-74.

146 - RAYMOND-FOURNIL J.

A propos d'un cas de maladie des épiphyses ponctuées.

... Thèse Paris, 1962, 837, 45 p.

- 147 - REFETTOFF S.
Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled épiphyses, goiter and abnormally high PBI : possible target organ refractoriness to thyroid hormone.
... J. Clin. Endocr. Feb. 1967, 27, 279-294.
- 148 - ROVEI CENTA
Contributo allo studio della condroangiopatia punctata congenita.
... Pathologica LVII, 853-854, 260-266
- 149 - RUBIN P.
Dynamic classification of bone dysplasia year book medical publishers, inc.
... Chicago, 1964, 120-126
- 150 - SACREZ
Maladie congénitale des épiphyses pointillées.
... Archives F de Pédiatrie, Paris, oct. 1965, 22, 8.
- 151 - SALISACHS L.A., COROMINAS A. et CLAROS A.
Chondrodystrophia calcificans congenita.
... Anales de Medicina (Barcelone) 1957, 43, 286-290.
- 152 - SARDI A.
Un caso di condrodistrofia punctata congenita.
... Min. Ortop. 1956, 7, 1-II.
- 153 - SAUGIER J.
La maladie congénitale des épiphyses ponctuées (5 observations nouvelles).
... Thèse n° 825 Paris 1964.
- 154 - SAVIGNAC E.
Chondrodystrophia calcificans congenita.
... Radiology, 1952, 58, 3, 415-420.
- 155 - SCHONENBERG H. et SCHALLOCK G.
Zur kenntnis der chondrodystrophisia calcificans congenita und ihrer beziehungen zur chondrodysplasia foetalis.
... Ann. Paediatr. 1953, 180, 3, 123-162.

- 156 - SCOTT L.
Dysplasia epiphysialis punctata.
... Proc. Roy. Soc. Med. 1952, 45, 3, 453.
- 157 - SELAKOVICH et WHITE J.W.
Chondrodystrophia calcificans congenita.
... J.Bone Jt. Surg. 1955, 37 - A, 1271-1277
- 158 - SENECAI J.
Association of stippled epiphyses and trisomy 21 in
a newborn infant.
... Arch. Franç. Pediat. Oct. 1968, 25, 958-959.
- 159 - DE SEZE S. et RYCKEWAERT A.
Maladie des os et des articulations.
... E. Mod. Flammarion, Paris 1961, 163.
- 160 - SHARMA ANAND.
Chondrodystrophia calcificans congenita.
... Journal of the Indian Medical Association Calcutta
1964, 43, 126-128.
- 161 - SHEACH J.N. et MEDDLEMISS.
Dysplasia epiphysialis punctata (case report)
... Brit. J. Radiol. 1956, 29, 338.
- 162 - SILVERMAN F.N.
Dysplasies epiphysaires : entité proteiforme.
... Ann. Radiol. 1961, 4, 9-10, 833-867
- 163 - SOREL, BARBIER A., BOVISSOU, REGNIER et MONTLOUIS.
Maladie congénitale des épiphyses pointillées.
... Toulouse Med. 1961, 62, 309-341.
- 164 - STOPP H.
Kasuistischer beitrage zur chondrodystrophia calcificans
congenita.
... Zschr. Arztl. Fortbild. 1957, 51, 5, 196-199
- 165 - STRAIGHT B.
Chondrodystrophia calcificans congenita (Stippled epiphyses)
... Clin. Proc. Children's Hosp. 1954, 9, 182-188

- 166 - STUVE A.M.
Zur chondrodystrophia calcificans congenita.
... Kinderarztl. Praxis 1953, 21, 7, 314-317.
- 167 - SWOBODA W.
Beitrag zur chondrodystrophia calcificans congenita
(Ein abortiver fall diesererkrankung).
... Ann. Paediatr. 1950, 175, 4, 322-342.
- 168 - SWOBODA W.
Chondrodystrophia calcificans congenita.
... Monatsschr. Kinderhk 1952, 100, 10, 444-447
- 169 - TEMSTET E.
Contribution à l'étude de la maladie des épiphyses
pointillées ou chondrodystrophie calcifiante congé-
nitale.
... Thèse Paris, 1964, 444, 32 p.
- 170 - TESARZ Z. et KANIOWSKI C.
Un cas de chondrodystrophie calcifiante congénitale.
... Pediatrca Polska 1953, 4, 409-416
- 171 - THAMDRUP E., ZACHAU et CHRISTIANSEN B.
Dysplasia epiphysealis punctata.
... Acta Paediatr. 1962, 51, 589-593.
- 172 - THIEL H.J., MANZKE H. et GUNSCHERA A.
La cataracte dans la chondrodystrophie calcifiante
congénitale.
... Klin. Monatsbl. Augenh., 1969, 154, 4, 536-545.
- 173 - TISDALL F.F.
And ERB I.H. Report of two cases with unusual calcareous
deposits.
... Am. J. Dis Child. 1924, 27, 28-38.
- 174 - de TONI et PAPIO.
La chondrodystrophie calcifiante congenitale.
Primo contributo Casistico Italiano.
... Policlino infantile 1948, 16, 3-10.

175 - UGLAND O.M.

Chondrodystrophia calcificans congenita (Stippled epiphyses).

... Nordisk Med. 1958, 59, 4, 194-195.

176 - VALDMANIS A.

Subglottic pseudotumor, laryngeal dysplasia, and chondrodysplasia calcificans congenita with (DB) chromosomal.

... Ann. Genet. 1967, 10, 55-59.

177 - VIALLEFONT H.

Deux cas de maladie congénitale des épiphyses pointillées

... Bull. Soc. Opht. France, fev. 1969, 69, 2, 221-223.

178 - VIALLEFONT H.

La maladie des épiphyses pointillées et ses manifestations ophtalmologiques.

... Arch. Opht. Juin-juil. 1969, 29, 6-7, 575-586.

179 - VINKE T.H. et DUFFY F.P.

Chondrodystrophia calcificans congenita.

... J. Bone Jt. Surg. 1947, 29, 2, 509-514

180 - WEBER A.

Zur frage der chondrodysplasia calcificans congenita.

... Helv. Paediatr. Acta 1958, 13, 3, 228-238.

181 - WENZL J.E., IVINS J.C. et STICKLER G.B.

Punctata epiphyseal dysplasia, another cause of leg length inequality.

... J. Pediatrics, 1961, 59, 390-393.

182 - WIEDEMANN H.R.

Chondrodystrophia calcificans congenita.

... Montschr. Kinderhk 1954, 102, 136.

183 - WISKOTT A.

Über neue Behandlungs-verfahren der allgemeine Rachitisbekämpfung : Bes-trahltes Ergosterin gegen Rachitis.

... München Med. Wschr. 1929, 76, 1430-1444.

- 184 - WYGODZKA-LIPSKA J., WOJTYNIAK B. et WOJACZYNSKA-SZADOWSKA A.
Chondroangiopathia calcarea seu punctata.
... Polski Przegl. Med. Null. 1962, 17, 1-8.
- 185 - YACOVAK W.C.
Calcareous chondropathies in the newborn infant.
... Arch. Pathol. 1954, 57, I, 62-79.
- 186 - ZANETTI P., SVILOKOS N. et ROSSI C.
Contributo alla conoscenza della malattia congenita
delle epifisi puntata.
Presentazione de un caso lattante.
... Parma 1961, 32, 207-222.

AUTRES OUVRAGES CONSULTÉS

- COLIN J. et POLONOVSKI
Explorations biologiques en Pédiatrie, 2ème ed.
l'expansion ed, Paris 1963.
- COULAND et ROCHON-DUVIGNEAUD
Clin. Opht. 1926, 706.
- GIROUD et LELIEVRE.
Eléments d'embryologie 78-102
- LANGMAN et VAN FAASEN
Amer. J. Opht. 1955, 40, 65-76
- LARSON
Acta. Paed. 52, 36, 1963
- WARKANY Y.
Am. J. Pathol. 1959, 29, 509

